Ассоциация преподавателей физиологии
высших учебных заведений

Основы физиологии человека

Учебник для высших учебных заведений
Под редакцией академика РАМН Б. И. Ткаченко

Том 3

Клинико-физиологические аспекты

Рекомендован Управлением учебных заведений Министерства здравоохранения Российской Федерации для студентов медицинских вузов и факультетов.

Москва
«ЛИТЕРА»
1998 г.

УДК 612(075)
ББК 28.903
0-75

В. Б. Брин, А. В. Завьялов, Ю. М. Захаров, Г. А. Кураев, К. А. Ланге, Ю. Е. Маляренко, Б. И. Ткаченко, В. И. Тхоревский — **Основы физиологии человека.** Учебник для высших учебных заведений под редакцией акад. РАМН Б. И. Ткаченко. Т. 3. Клинико-физиологические аспекты, М., Литера, 1998.

V. B. Brin, A. V. Zavyalov, Y. M. Zakharov, G. A. Kuraev, K. A. Langue, Y. E. Malyarenko, B. I. Tkachenko, V. I. Tkhorevsky — **The Basis of Human Physiology.** A manual for the higher educational schools, edited by the Academician of RAMS B. I. Tkachenko. V. 3. Clinical and physiological aspects. M., Litera, 1998.

ISBN 5-7726-0001-X

Рекомендован Управлением учебных заведений Министерства здравоохранения Российской Федерации для студентов медицинских вузов и факультетов.
Рекомендован Ассоциацией преподавателей физиологии высших учебных заведений в качестве учебника для высших учебных заведений, в которых читаются общий и специальные курсы по нормальной физиологии и по физиологии человека и животных.

Recommended by Management of Educational Institutions of Ministry of public health servicens of Russian Federation for the students of medical Higher Educational Schools and faculty.
Recommended by the Association of Physiology Lectures in Higher Educational Schools as a manual for the higher educational schools including the general and special courses of Physiology of man and animals.

БИБЛИОТЕКА
Санкт-Петербургского
государственного Университета
им. акад. И. П. Павлова

ISBN 5-7726-0001-X

ББК 28.903
© ЗАО «ЛИТЕРА», 1998 г.

зиология — это науч-
тержень, на котором
ся все науки».

Клод Бернар.

Предисловие

В 1-м томе учебника «Основы физиологии человека» (1994 г.) отмечалось, что задачей физиологии является изучение функций, протекающих в организме человека в процессе его жизнедеятельности, а также выяснение механизмов реализации этих функций. Наряду с этим, в последнее время появился и получил широкое распространение термин «клиническая физиология». «Физиологический словарь» (1988 г.) трактует клиническую физиологию как дисциплину, в рамках которой изучается роль и характер изменений физиологических процессов в организме человека при развитии и установлении патологических состояний в его органах и системах. Однако, если вспомнить задачу патологической физиологии, которая призвана «изучать функциональные изменения в больном организме, устанавливать общие закономерности возникновения, течения и исхода патологических процессов», становится очевидным тесное переплетение этих понятий. Следовательно, термин «клиническая физиология» предполагает изучение двух далеких друг от друга задач: клиники (развитие болезни или патологического состояния) и физиологии (функции и процессы в организме и механизмы их регуляции).

Анализ литературы (В. В. Парин, Ф. З. Меерсон «Очерки клинической физиологии кровообращения», 1965 г.; Г. И. Косицкий «Лекции по клинической физиологии», 1974 г.; Л. Л. Шик, Н. Н. Копаев «Руководство по клинической физиологии дыхания», 1980 г. и др.) свидетельствует о том, что авторы описывают характер и выраженность у человека нарушений соответствующих функций (кровообращения, нервной системы, дыхания) при различных формах патологии либо патофизиологические механизмы недостаточности этих функций. Следовательно, термин «клиническая физиология» подразумевает описание или установление нарушенных функций в организме человека при том или ином его заболевании.

Задавшись целью посвятить 3-й том «Основ физиологии человека» вопросам клинической физиологии, авторский коллектив столкнулся с отсутствием ясных и четких представлений по поводу этого термина. Мы не смогли ответить на вопрос — о чем следует писать, если исходить из приведенного выше постулата — роль и характер изменений физиологических процессов при развитии патологических состояний: 1) рассматривать все патологические состояния (что невозможно, имея в виду рамки объема издания); 2) описывать все физиологические процессы или только некоторые из них — наиболее характерные для каждого вида заболевания (но это уже будет скорее симптоматика болезни) и, наконец, 3) характеризовать нарушения всех органов и систем при каждом виде патологии (но это огромный трудно воспринимаемый справочный материал, поскольку при патологии нарушаются или изменяются в большей или меньшей степени практически все функции организма).

Не являясь специалистами в вопросах патологии (болезни органов и систем) и не видя в связи с этим необходимости предпринимать попытки опи-

сания нарушений функций органов и систем при различных болезнях человека (что является задачей клиницистов), авторы 3-го тома учебника после многократных горячих споров и обсуждений во время специальных заседаний в Ростове-на-Дону, в Курске и в Самаре пришли к выводу о целесообразности изложения в этом томе физиологических данных, касающихся **механизмов компенсации нарушенных функций** в организме человека. При этом, определяя значимость этой проблемы, авторы исходили из твердой убежденности, что отсутствие или недостаточность механизмов компенсации нарушенных функций есть причина патологии (болезни).

Механизмы компенсации — это адаптивные реакции, направленные на устранение или ослабление функциональных сдвигов в организме, вызванных влиянием на него неадекватных факторов среды. Обладая высокой эффективностью, адаптивные реакции могут поддерживать относительно стабильный гомеостазис сравнительно долго, до развития устойчивых форм адаптационного процесса.

«Можно вообще утверждать, — отмечал крупнейший отечественный патолог И. В. Давыдовский, — что именно глава о компенсаторно-приспособительных процессах, а, следовательно, и глава об их нарушении и недостаточности, т. е. о декомпенсации, является центральной как в патологии, так и в физиологии». Отсюда следует, что физиологические реакции представляют собой некий динамический стереотип, превращение которого в стереотип патологический отнюдь не является просто нарушением функций или их повреждением, а лишь своеобразным приспособлением физиологических функций к данным условиям существования.

Поэтому можно считать, что центральной задачей изложенного в этом томе материала является развитие у студента, уже изучающего больных в клинике, представлений о приспособительно-компенсаторных реакциях организма, возникающих на различных уровнях его организации, от субклеточного до организменного, умение оценить их функциональную состоятельность и распознать переход компенсаторной реакции в патологическую ее форму. Речь идет, другими словами, о клинико-физиологических аспектах физиологии человека. Авторы будут считать, что они не зря потратили время и труд, если изложенные в этом томе данные станут естественным этапом перехода знаний о закономерностях реагирования различных органов, тканей и систем организма человека на внутренние и внешние раздражители, полученных студентами в курсе нормальной физиологии, к формам их ответов в условиях патологического нарушения компенсаторных реакций.

Однако, поставив перед собой указанную задачу, авторы вскоре убедились в практически полном отсутствии капитальных публикаций в этом направлении и им пришлось собирать интересующий материал в литературе буквально по крупицам либо додумывать и обобщать имеющиеся данные самостоятельно. Поэтому не все, что было задумано вначале, мы смогли воплотить в соответствующих разделах тома, при изложении материала не все удалось выдержать в рамках единой задачи.

Стремление авторов и редактора к минимизации недостатков было постоянным критерием в работе над этим томом. Что получилось в итоге — судить читателю, который, несомненно, найдет в нем и большие, и маленькие огрехи. Но, как говорили древние римляне, «feci, quod potni, faciant meliora potentes» (сделал, что мог, и пусть, кто может, сделает лучше).

Б. Ткаченко

Глава I. Внутрисистемные и межсистемные механизмы компенсации нарушенных функций

Одним из обязательных и необходимых условий существования любой биологической системы является ее взаимосвязь с внешней средой. Воздействия внешней среды на организм, обмен между внутренней средой организма и окружающей его внешней средой веществами, энергией и информацией могут быть охарактеризованы как в качественном, так и в количественном выражении.

Бесконечное множество вариаций внешних влияний на организм позволяет выделить оптимальные, неадекватные, экстремальные и повреждающие воздействия.

Оптимальность влияний внешней среды подразумевает необходимость не только их качественного набора (вода, соли, пластический и энергетический материал, кислород, информация и т. п.), но и определенное количественное выражение (больше-меньше, достаточно-недостаточно). В «идеальном» варианте оптимальных условий внешней среды организм существует без дополнительных энергозатрат на процессы приспособления. Однако постоянная изменчивость условий внешней среды крайне редко предоставляет возможность такого «идеального» варианта. Обычно оптимальность влияний внешней среды подразумевает их изменения в определенных границах естественных колебаний. В таких условиях проявляется одно из фундаментальных свойств любой биологической системы — способность приспособления (адаптации) к меняющимся условиям существования. Это свойство универсально, т. е. присуще любой живой системе независимо от уровня ее организации — клетке, органу, анатомо-физиологической системе и организму в целом.

Неадекватные воздействия внешней среды отличаются от оптимальных качественными и количественными параметрами, выходящими за границы оптимальных естественных колебаний. В этих новых условиях существования необходимым для сохранения гомеостазиса является *приспособление* с помощью мобилизации функциональных резервов организма. Благодаря способности к приспособлению, биологическая система обладает относительной стабильностью, способна поддерживать оптимальный уровень жизнедеятельности и, соответственно, в полном объеме осуществлять присущие ей функции. Поскольку жизнедеятельность системы обеспечивается функциональным взаимодействием составляющих ее элементов, постольку и приспособление системы есть результат формирующихся в ней элемен-

тарных приспособительных реакций. Применительно к целостному организму, сущность приспособительных реакций может рассматриваться на внутрисистемном (клетка, орган, анатомо-физиологическая система), межсистемном (взаимодействие физиологических систем) и организменном уровнях (адаптивное поведение больного). Таким образом, приспособление целостного организма представляет собой сложнейшую интеграцию внутрисистемных и межсистемных реакций.

Компенсация — один из видов адаптации. *Экстремальные* (т. е. угрожающие жизнедеятельности) и *повреждающие* воздействия среды вызывают нарушения структур и функций биологических систем, сохранение жизнедеятельности при этом оказывается возможным лишь при развертывании компенсаторно-приспособительных процессов в организме.

У заболевшего человека даже непродолжительная, небольшая физическая нагрузка вызывает одышку, сердцебиение, потливость, быстро наступающее чувство усталости, слабости и снижение работоспособности. Это объясняется недостаточной компенсацией возникших в организме при заболевании функциональных нарушений. Поэтому в ответ на травму, инфекцию и другую форму повреждения организма человека или животного болезнетворным агентом возникает стереотипная поведенческая реакция, направленная на выбор щадящего организм режима — ограничивается объем двигательной и психической активности, предпочтительным для заболевшего человека оказываются желание лечь, покой, выбор положения тела, уменьшающего болезненность пораженного органа, ткани. Подобная же необходимость «отлежаться» характерна для раненого или заболевшего животного.

Эта адаптивная поведенческая реакция больного человека, минимизируя его психическую и физическую активность, уменьшает общий энергетический обмен организма, снижает функциональную нагрузку на его поврежденные органы и системы, способствует включению «интактных», неповрежденных болезнью органов и систем в обеспечение межсистемных компенсаторных реакций на возникшие нарушения гомеостазиса.

Так, при переходе положения тела человека из вертикального в горизонтальное (при постельном режиме у больного) возникает экономизация функционирования сердечно-сосудистой системы, системы дыхания, скелетной мускулатуры и др. У лежащего в расслабленном состоянии человека величина ударного объема сердца оказывается ниже значений, обычно регистрируемых у человека, находящегося в положении «сидя» или в вертикальном положении. В горизонтальном положении у человека крупные артерии и вены располагаются на уровне сердца, что облегчает венозный возврат к сердцу, отсутствует депонирование крови в нижних конечностях, но объем циркулирующей крови быстро уменьшается на 6–9%, что препятствует росту величины венозного возврата и минутного объема. Увеличивается остаточный объем желудочков сердца и резервный объем сердечного выброса по сравнению с определяемыми у человека в вертикальном состоянии. Число сердечных сокращений у человека в этих условиях примерно на 10% ниже числа, регистрируемого у человека в положении «сидя» и на 20–30% — в положении «стоя». У лежащего в расслабленном состоянии человека снижается минутный объем дыхания, уменьшается тонус скелетной мускулатуры тела, в том числе тонус грудных мышц, участвующих в дыхании.

В результате понижения функциональной активности систем транспорта кислорода, энерготрат скелетной мускулатуры (следствие понижения ее тонуса), вызванных постельным режимом, у заболевшего оказывается уменьшенной величина максимального потребления кислорода тканями его организма.

Состояние полного покоя и щажения поврежденного организма при постельном режиме способствует также развитию охранительного торможения, предохраняющего нервную систему от чрезмерного раздражения нервных центров чрезвычайным раздражителем — болезнетворным агентом, снижает вызванные им и началом заболевания психо-эмоциональное напряжение и проявления стресс-реакции. Одновременно в организме происходит перераспределение пластических и энергетических ресурсов в пользу структур, обеспечивающих внутрисистемные и межсистемные компенсаторные реакции.

В условиях целостного организма общие адаптивные реакции организма имеют различный диапазон резервных возможностей в зависимости от того, находится ли организм в стационарном состоянии или подвергается стрессорному воздействию. Формирование стресс-реакции сопровождается значительным расширением адаптивных возможностей организма по отношению к действию любых, в том числе и повреждающих факторов среды. Компенсаторные реакции в стационарном состоянии организма отсутствуют, их формирование начинается после повреждения структур и нарушения функций организма. Диапазон возможных компенсаторных реакций организма, являющихся частным вариантом общих адаптивных реакций, находится в определенной зависимости от резервных возможностей адаптации организма вообще. Так, в стационарном состоянии для организма характерен сравнительно небольшой диапазон адаптивных реакций, а реакции компенсации отсутствуют, поскольку отсутствует повреждение. Действие повреждающего фактора вызывает существенное увеличение диапазона адаптивных реакций организма на действие сильных раздражителей, что характерно для стресса, и одновременно мобилизацию резервных возможностей для формирования внутри- и межсистемных реакций компенсации нарушенных или утраченных организмом функций. Таким образом, первой фазой приспособления после повреждения организма является формирование неспецифических общих адаптивных реакций (типа стресса), увеличивающих диапазон приспособления, и развитие реакций компенсации нарушенных функций. Во вторую фазу стойкой компенсации происходит постепенное уменьшение выраженности и проявлений общих неспецифических адаптивных реакций (стресс-реакции) вследствие максимальной мобилизации морфофункциональных резервов для обеспечения внутри- и межсистемной компенсаторной реакции возникших в организме повреждений. Эта фаза, таким образом, является сочетанием стойкой компенсации и уменьшения выраженности стресс-реакции, хотя потенциал диапазона общих адаптивных реакций остается еще высоким. В третью фазу начавшееся истощение резервов общей неспецифической адаптации организма и/или резервов возможностей компенсации внутри- и межсистемных механизмов нарушенных функций ведет к процессу декомпенсации — к четвертой фазе. В третьей фазе диапазон адаптивных возможностей организма существенно сужен. Дальнейшее его сужение с нарастанием процесса декомпенсации (четвертая фаза) приводит к смерти.

Таким образом, формирование процессов компенсации нарушенных или утраченных функций ведет к сужению диапазона приспособительных реакций организма в ответ на действие других неадекватных или экстремальных факторов внешней среды. Физиологическая сущность процессов компенсации, т. е. восстановления или замены утраченных и нарушенных функций, заключена в способности к саморегуляции процессов жизнедеятельности, самоорганизации биологических систем с установлением новых форм связей между системами целостного организма и внешней средой. Как и приспособление в целом, компенсация осуществляется путем интеграции внутрисистемных и межсистемных компенсаторных процессов. Поскольку процессы компенсации развиваются в целостном организме, постольку даже в случаях декомпенсации (т. е. «срыва» эффекта компенсации), несовершенной или неполной компенсации отдельных функций жизнедеятельность организма может сохраняться благодаря межсистемным организменным реакциям компенсаторно-приспособительного характера. Иначе говоря, пока сохранена жизнедеятельность организма, сохраняется и его способность к компенсаторно-приспособительным реакциям. Своеобразие этих реакций, их нередкая неадекватность, иногда даже вторичная патогенность в случаях патологии функций не изменяет физиологической их сущности — реакции компенсации, как один из видов приспособительных реакций вообще, направлены на поддержание основных процессов жизнедеятельности. Физиологическая основа процессов компенсации предопределена ходом эволюционного развития организмов. Очевидно, что являясь эволюционно приобретенными, процессы компенсации не всегда являются абсолютно целесообразными, но **всегда составляют основу механизмов развития патологии**. Следовательно, физиологический анализ механизмов компенсации нарушенных или утраченных функций невозможен без рассмотрения механизмов нарушения этих функций.

В процессе осуществления компенсации достигаются следующие приспособительные эффекты: а) нарушенные или утраченные функции одних биологических структур сопровождаются измененными (усиленными или ослабленными) функциями других элементов, например, гиперфункция одних нефронов в почке при повреждении других, гиперфункция одного легкого при удалении другого, ослабление перфузии альвеол при обструкции бронха и др.; б) увеличение массы каждого из действующих элементов системы или общего их количества выполняет возросшие потребности в уровне функционирования системы, например, рабочая гипертрофия мышцы, повышение числа вентилируемых альвеол при гипоксии, гиперплазия кроветворной ткани после кровопотери, гиперплазия митохондрий и миофиламентов в мышце при гипертрофии и др.; в) поврежденные или утраченные элементы системы восстанавливаются за счет усиленного воспроизведения (репаративная регенерация). Например, после гибели части клетки ее строение и функции восстанавливаются за счет регенерации сохранившихся органелл; размножение неповрежденных клеток после повреждения тканей эпителия, костей, печени полностью восстанавливает структуру и функции органа.

Таким образом, **компенсаторными** называются реакции, направленные на восстановление или замещение нарушенной функции за счет структурно-функциональной перестройки поврежденных и неповрежденных клеток,

органов и систем организма. Являясь разновидностью адаптации, компенсаторные реакции обеспечивают приспособление организма к меняющимся условиям среды его существования.

Проблема компенсации нарушенных функций имеет различные аспекты изучения: физиологический, биохимический, иммунологический, генетический, морфологический и др. Она включает и адаптивное поведение больного. Физиологический аспект отражает основную сущность компенсаторных процессов — формирование компенсаторных реакций на основе нормальных функций организма. Компенсаторные реакции организма представляют собой варианты из бесконечного множества комбинаций стандартного набора физиологических функций организма. Безусловно, эти «комбинации» отличаются своеобразием, но каждая функция, входящая в такую комбинацию, является физиологическим свойством организма. По сути дела, в физиологической основе компенсаторных реакций лежит формирование новой системы взаимодействия сохранившихся структур и психической деятельности человека.

Компенсация функций может быть полной и частичной. **Полная** компенсация означает восстановление утраченной, нарушенной или неадекватной функции до полного физиологического диапазона ее приспособительных колебаний. Полная компенсация является одним из механизмов выздоровления. **Частичная** компенсация — это либо неполное восстановление функции, либо существенное сужение границ ее приспособительных колебаний. В таких случаях различные воздействия среды, например, стресс, голодание, интоксикации и пр. могут вызывать явление декомпенсации, т. е. недостаточность механизмов приспособления, неадекватность функции потребностям в ней вплоть до резких нарушений функции и возврата структурных дефектов. Неполная компенсация нарушенных или утраченных функций может повлечь за собой развитие новых функциональных нарушений. Например, компенсация непоступления в желудочки сердца возбуждающих импульсов при полной блокаде проведения в атриовентрикулярном узле путем появления эктопических очагов возбуждения в желудочках (желудочковый автоматизм) может привести к желудочковой тахиаритмии и развитию синдрома Морганьи-Эдемс-Стокса. Компенсация внеклеточной дегидратации из-за повышенных потерь воды при потоотделении в условиях тяжелой физической работы в жарком климате путем выхода воды из внутриклеточной среды может привести к резким нарушениям функций дегидратированных нервных клеток головного мозга.

Компенсация может быть *постоянной* (завершенной) и *временной*. Выявить границы диапазона физиологических возможностей процессов компенсации можно только в условиях патологии.

1.1. Механизмы внутриклеточных процессов компенсации

Под влиянием нарушающих функции клеток (повреждающих) воздействий формируются собственные внутриклеточные компенсаторные процессы, обеспечивающие восстановление или замещение утраченных и поврежденных структурных элементов клетки и макромолекул, реализацию механизмов защиты от повреждающего фактора, восстановление утраченной

или нарушенной функции субклеточных структур и клетки в целом. Схематизированно можно выделить следующие общие виды компенсаторных процессов в клетках: 1) компенсация дефектов метаболизма, в том числе дефицита энергии и нарушений энергообеспечения клеток; 2) ослабление функциональной активности клетки; 3) активация и реализация процессов репарации и регенерации поврежденных структур клетки, в том числе устранение нарушений генома клетки; 4) компенсация нарушений механизмов регуляции внутриклеточных процессов; 5) компенсация дисбаланса ионов и воды в клетках; 6) активация и мобилизация механизмов защиты от повреждающих факторов; 7) гиперплазия субклеточных структур; 8) гипертрофия клетки. Реализация перечисленных компенсаторных внутриклеточных процессов представлена в таблице 1.1. Перечисленные процессы являются не последовательными этапами компенсаторных реакций, а реализуются в разных сочетаниях, как правило, параллельно.

Большинство из этих внутриклеточных процессов являют собой своего рода микрокопии явлений компенсации, протекающих в организме на более сложных уровнях организации — в органах, физиологических системах и в целостном организме. Это касается и компенсации расстройств метаболизма, и дефицита энергии (например, путем мобилизации запасов гликогена, жировых депо, перераспределения кровоснабжения в пользу испытывающих дефицит энергии органов, мобилизации системы гуморальной регуляции метаболизма и т. п.), и ослабления функциональной активности (замедление сердечного ритма у плода как кислородсохраняющая реакция, чувство слабости и постельный режим при заболеваниях и др.), и компенсации нарушений регуляторных систем, расстройств водно-солевого метаболизма, и активации иммунитета, и гипертрофии органов. Даже закономерности реакции ДНК с помощью репаративных ферментов могут быть сопоставлены с регенеративным процессом на уровне ткани, где вслед за повреждением происходит ферментативное очищение участка некроза в границах здоровой ткани («аналог» ферментативной резекции поврежденного участка ДНК), а затем регенерация здоровых клеток и замещение ими образовавшегося тканевого дефекта («аналог» синтеза нормальных фрагментов ДНК, их встраивания и сшивания в молекулу). Таким образом, при всем многообразии компенсаторных процессов, формирующихся в организме после повреждения, они, как правило, развертываются на основе ограниченного числа общих стандартных механизмов.

Компенсация нарушений метаболизма. Среди механизмов компенсации дефектов метаболизма и энергообеспечения клеток основную роль играют мобилизация резервных и альтернативных метаболических путей, интенсификация ресинтеза АТФ, активация путей транспорта и утилизации энергии в клетке. Внутриклеточная компенсация нарушений метаболизма, как правило, реализуется за счет механизмов самоорганизации и саморегуляции, обеспечиваемых прямыми и обратными связями в метаболических системах клетки, а также основанных на компенсировании возмущения регулируемых величин. Один из универсальных механизмов компенсаторных реакций такого рода реализуется путем угнетения активности ферментов конечными продуктами реакции (ретроингибирование). Например, ключевые реакции энергетического метаболизма — гликолиза и окислительного фосфорилирования — угнетаются высокими концен-

Таблица 1.1

Виды внутриклеточных компенсаторных процессов.

1. Компенсация дефектов метаболизма, дефицита энергии и нарушений энергообеспечения клетки	1. Мобилизация резервных и альтернативных метаболических путей 2. Интенсификация ресинтеза АТФ 3. Активация механизмов транспорта энергии в клетке 4. Активация механизмов утилизации энергии в клетке
2. Ослабление функциональной активности клетки	1. Уменьшение потребности в энергии 2. Уменьшение времени функциональной нагрузки структур 3. Увеличение времени восстановления структур и энергии
3. Активация и реализация репарации и регенерации поврежденных структур клетки, в том числе устранение нарушений генома	1. Устранение дефектов в нитях ДНК, ликвидация измененных участков ДНК, синтез нормальных фрагментов ДНК вместо поврежденных или утраченных 2. Активация синтеза иРНК и структурных макромолекул 3. Ресинтез компонентов мембран клеток 4. Регенерация поврежденных или утраченных органоидов клетки
4. Компенсация нарушений механизмов регуляции внутриклеточных процессов	1. Изменение числа активных рецепторов клетки 2. Изменение сродства (афинности) рецепторов к регуляторным факторам 3. Изменение вида и числа молекул G-белка в мембране клетки 4. Изменение соотношения и активности вторичных посредников 5. Изменение активности и содержания регуляторов метаболизма и функции клеток (протеинкиназы и другие ферменты, Ca^{++} и другие ионы и т. п.)
5. Компенсация дисбаланса воды и ионов в клетках	1. Компенсация дефектов мембран 2. Компенсация нарушений метаболизма 3. Компенсация энергообеспечения систем транспорта 4. Изменение количества и активности ионных каналов, ионных насосов и молекул-переносчиков 5. Образование и распад комплексных соединений 6. Изменение емкости буферных систем
6. Активация и мобилизация механизмов защиты от повреждающих факторов	1. Активация систем антиоксидантной защиты 2. Повышение синтеза и активация ферментов детоксикации микросом 3. Активация систем энергообеспечения клеток 4. Изменение емкости буферных систем 5. Активация синтеза структурных белков
7. Гиперплазия субклеточных структур	1. Активация синтеза иРНК и структурных белков 2. Активация синтеза ферментов 3. Активация синтеза органоидов клетки (митохондрий, микросом, аппарата Гольджи, липосом и др.)
8. Гипертрофия клетки	1. Активация функционального состояния клетки, накопление H^+-ионов 2. Активация протоонкогенов и синтеза онкопротеинов 3. Экспрессия структурных генов 4. Активация синтеза иРНК и структурных белков 5. Рост ключевых структур клетки

трациями конечного продукта — АТФ; накопление в клетке многих необходимых для жизнедеятельности веществ (углеводов, аминокислот, липидов, нуклеотидов) вызывает угнетение ферментов, обеспечивающих их биосинтез или активный транспорт через мембраны. Более мощной, но медленно реализуемой реакцией такого рода является угнетение синтеза ферментов, участвующих в метаболической реакции, избытком ее конечного продукта, вызывающим репрессию соответствующих генов в ДНК. Так компенсируются внутриклеточные нарушения, приводящие к резкому ограничению использования определенных метаболитов. Второй универсальный механизм компенсаторных реакций внутриклеточного метаболизма проявляется в виде повышения активности или синтеза ферментов избытком исходного субстрата метаболических реакций (субстратная активация или субстратная индукция). Третий универсальный механизм компенсаторных реакций внутриклеточного метаболизма заключается в использовании резервных или альтернативных метаболических путей, в частности, путей получения энергии. Например, глюкоза, как наиболее доступный источник энергии в клетках, может метаболизировать двумя путями — гликолитическим или пентозным. Выбор метаболического пути зависит от типа кофермента (НАДФ — для пентозного цикла, НАД — для гликолиза) и регулируется pH и концентрацией углеводов. Приведенный пример показывает наличие в организме альтернативных путей метаболизма, т. е. существующих в норме и необходимых для его жизнедеятельности. Так, в случае блокады гликолитического пути обмена глюкозы она метаболизирует пентозным путем. Наряду с компенсацией энергообеспечения альтернативный путь метаболизма может приводить к нарушениям физиологических процессов в организме. В приведенном примере следствием активации пентозного пути является избыточный синтез жиров и холестерина. Резервный или заместительный путь метаболизма представляет собой не встречающийся в физиологических условиях путь компенсации, включающийся при накоплении определенных метаболитов. Так, при отсутствии фермента галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы в организме начинает накапливаться галактозо-1-фосфат, обладающий токсическим действием. Однако со временем формируется заместительный путь метаболизма, и расстройства, связанные с приемом галактозы (молоко), компенсируются и постепенно ослабевают. Вместе с тем, резервные пути метаболизма могут вести и к обратным последствиям, когда нетоксические метаболиты превращаются, благодаря заместительному пути метаболизма, в токсические и вызывают повреждение клеток, что происходит, например, при нарушениях обмена фенилаланина.

Компенсация нарушений процессов регуляции. Жизнедеятельность клеток подчинена системе регуляторных взаимосвязей: внеклеточное окружение (микросреда — внеклеточный матрикс) — клеточная мембрана — цитоскелет — цитоплазма и органоиды — ядро. Организация и состав внеклеточного окружения, структурные элементы экстрацеллюлярного матрикса, наличие во внеклеточной микросреде гуморальных факторов регуляции — нейромедиаторов, гормонов, метаболитов, цитокинов — воспринимаются поверхностными рецепторами плазматической мембраны и, благодаря **лиганд-рецепторному взаимодействию**, вызывают перестройку клеточного цитоскелета, изменения метаболизма в клетке, образование вторичных посредников

и их эффекты на органоиды, ядро и плазматическую мембрану, обеспечивающие дифференцировку клеток и организацию ткани, пролиферацию, изменение формы, подвижности и адгезивности клеток, изменение их функции, в совокупности формирующие компенсаторный ответ на повреждение (рис. 1.1). С функциональных позиций, важное место в процессах компен-

Рис. 1.1. Влияние внеклеточного окружения на клетку и формирование компенсаторного ответа на повреждение.

сации занимает способность клеток адаптироваться к измененным (нарушенным) регуляторным влияниям. Эта компенсация расстройств регуляции относится как к внеклеточным, так и к внутриклеточным регулирующим сигналам, воспринимаемым многочисленными мембранными и цитоплазматическими рецепторами. На мембранах клеток локализованы: более 100 гомологичных по структуре мембранных рецепторов гуморальных факторов регуляции, сопряженных с мембранными G-белками и реализующих эффект лиганд-рецепторного взаимодействия через системы вторичных посредников; несколько десятков рецепторов нейромедиаторов в составе ионных каналов мембраны; около десяти рецепторов факторов роста, ведущих к активации тирозиновых киназ и способных проникать в ядро; многочисленные интегриновые рецепторы, предназначенные для узнавания белков матрикса и молекул адгезии на других клетках; селектиновые рецепторы, предназначенные для узнавания углеводных остатков на поверхностях мембран соседних клеток; рецепторы иммуноглобулинов, обеспечивающие гетерофильное межклеточное взаимодействие; кадгериновые рецепторы, участвующие в адгезии клеток и др. Значительное количество рецепторов находится внутри клеток (в цитоплазме, митохондриях, ядре) и предназначено для взаимодействия с регуляторными молекулами, проникающими внутрь клеток (например, стероидных гормонов).

Нарушение характера и интенсивности регуляторных сигналов ведет к перестройке рецепторных структур клеток за счет специальных механиз-

мов, регулирующих чувствительность клеток к этому сигналу. Так, при избыточности внеклеточного гуморального сигнала формируется *десенситизация* соответствующего рецептора, т. е. уменьшение чувствительности к гуморальному регулятору из-за ослабления сродства рецептора к молекуле лиганда или числа рецепторных молекул. Механизмы десенситизации рецепторов, реализующих регуляторный эффект через системы вторичных посредников, представлены на рис. 1.2. При наличии избыточного гуморального сигнала и/или увеличении времени связывания лиганда с рецептором активируемая лиганд-рецепторным взаимодействием протеинкиназа плазматической мембраны фосфорилирует рецептор, в результате его афинность к лиганду снижается в 2–5 раз. Если этого снижения чувствительности рецептора недостаточно, рецептор фосфорилируется другой протеинкиназой, активируемой соответствующим вторичным посредником. Следствием такого фосфорилирования является нарушение сопряжения рецепторов с G-белками и эффектов G-белков (активирующих или ингибирующих) на системы вторичных посредников и ионные каналы. Наконец, в случаях недостаточной эффективности двух указанных механизмов десенситизации лиганд-рецепторные комплексы интернализуются внутрь клетки с образованием рецепторосомы (вакуоль с рецептором). Если уровень гуморального регулятора во внеклеточной микросреде снизится в течение 2–3 часов, интернализированный рецептор может вновь встроиться в мембрану; если повышенная концентрация регулятора сохраняется — рецепторосомы сливаются с лизосомами и рецепторы разрушаются. Десенситизация рецепторов может быть гомологической, то есть проявляющейся в снижении чувствительности только к тому гуморальному регулятору, избыток которого ее вызвал, и гетерологической, то есть заключающейся в снижении чувствительности к другим гуморальным факторам регуляции, но также реализующим эффект через связанные с G-белком рецепторы и те же вторичные посредники. В основе гетерологической десенситизации лежит понижение концентрации G-белка за счет образования неактивного комплекса «фосфорилированный рецептор — G-белок».

Чувствительность клеток к внешним регуляторным сигналам зависит также и от числа так называемых «свободных» или резервных рецепторов, то есть доступных для лиганда. Увеличивая синтез этих мембранных структур или их «всплывание» на поверхность мембраны, клетка может повышать чувствительность к регуляторному сигналу **(сенситизация)**, например, в случаях недостаточного количества молекул гуморального регулятора во внеклеточной микросреде. Возрастание чувствительности к регуляторному сигналу может быть также следствием повышенного сопряжения рецепторов с G-белком и системой вторичных посредников.

Клетки, как правило, используют не один, а несколько путей реализации одного регуляторного сигнала, в связи с чем для каждого лиганда (например, молекул одного гормона) на мембранах существуют несколько типов рецепторов. Так, для ацетилхолина, гистамина, катехоламинов, опиоидных пептидов, серотонина, вазопрессина идентифицировано два (вазопрессин), три (опиоиды), четыре (мускариновые — для ацетилхолина) и более (катехоламины, серотонин) мембранных рецепторов. Соответственно, меняя чувствительность рецепторов одного типа, клетка изменяет характер функционирования и может компенсировать нарушения в регуляторных влия-

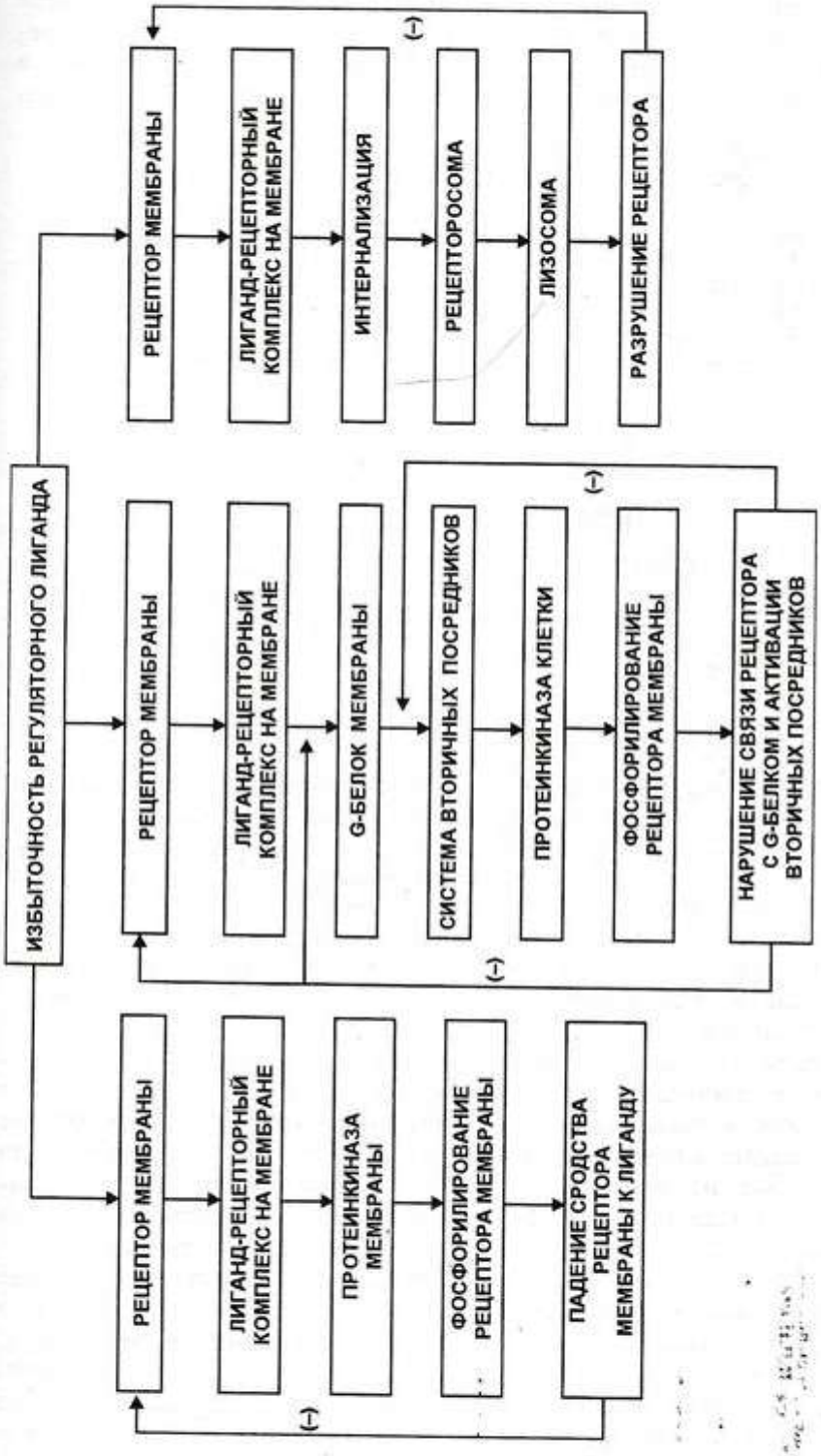


Рис. 1.2. Механизмы десенситизации клетки к внешним регуляторным стимулам. Стрелками со знаком (—) обозначено ингибирование процесса взаимодействия.

ниях. Такая взаимосвязь эффекта от наличия или отсутствия чувствительности разных типов рецепторов может быть иллюстрирована на примере двух типов лиганд-рецепторного взаимодействия катехоламинов, реализуемых через одну и ту же систему вторичных посредников (цАМФ), как это показано на рис. 1.3. Стимуляция образования в клетке фосфоинозитид-

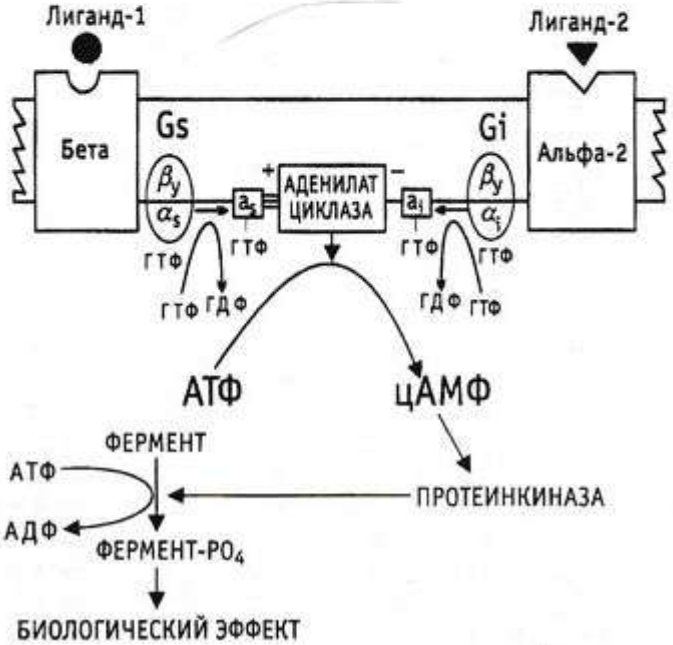


Рис. 1.3. Два типа лиганд-рецепторного взаимодействия катехоламинов, реализующих противоположные эффекты на аденилатциклазу.

Gs — стимуляторный G-белок, Gi — ингибиторный G-белок, a_s — стимуляторная субъединица, a_i — ингибиторная субъединица, бета- и альфа-2 — типы адренорецепторов, ГДФ — гуанозин-дифосфат, ГТФ — гуанозин-трифосфат.

ных вторичных посредников может вести в ней к подавлению аденилатциклазы с резким уменьшением числа бета-адренорецепторов, что связывается с активацией в клетке протеинкиназы С (рис. 1.4).

Одним из регуляторных эффектов, реализуемых внутри клетки с помощью систем вторичных посредников мембранного лиганд-рецепторного взаимодействия, является изменение функционального состояния генома клетки и биосинтеза белка. Однако, в свою очередь, ядро клетки способно менять состояние плазматической мембраны, ее чувствительность к сдвигам внеклеточной среды, в том числе и изменению количества и характера регуляторных сигналов. В клетках под контролем генома происходит синтез специальных белков — инверторов, оказывающих различное влияние на функциональное состояние мембраны в зависимости от адаптивно-компенсаторных потребностей клетки — изменение активности рецепторов, состояния ионных каналов и насосов. Эти белки могут вести к гиперполяризации клеточной мембраны, ослаблению функциональной активности клетки, с одновременным повышением синтеза белка и процессов регенерации внутриклеточных структур.

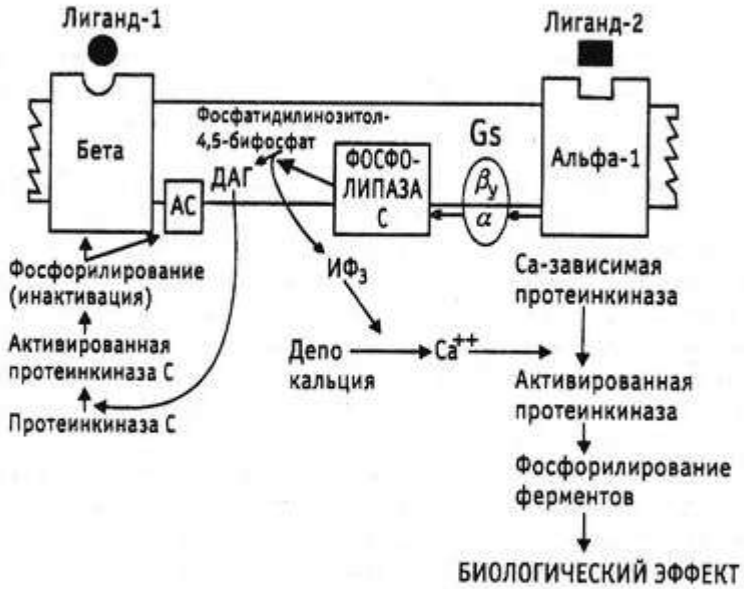


Рис. 1.4. Ингибирование эффекта взаимодействия катехоламинового лиганда с бета-адренорецептором (активации аденилатциклазы) при стимуляции альфа-1-адренорецептора.

АС — аденилатциклаза, ДАГ — диацилглицерол, $ИФ_3$ — инозитолтрифосфат, Gs — стимуляторный G-белок.

Одним из эффектов гипоксии на гладкомышечные клетки является инактивация кальциевых каналов и падение кальциевой проницаемости клеточной мембраны из-за нарушения процессов фосфорилирования кальциевых каналов сарколеммы. Последствия гипоксии ведут также к активации процессов перекисного окисления липидов и нарушениям энергообеспечения клеток. Существенную компенсаторную роль при этом отводят липосомам — фосфолипидным везикулам, состоящим из фосфатидилхолина и сфингомиелина, так как предполагается, что липосомы повышают устойчивость кальциевых каналов к гипоксическому повреждению и позволяют использовать жирные кислоты фосфолипидов как субстрат окисления.

В качестве сигнальных внутриклеточных молекул окислительного повреждения клеток и гуморальных регуляторов, обеспечивающих компенсаторные изменения энергетического обмена клеток при дефиците кислорода и цитотоксических повреждениях, рассматриваются диаденозинолигофосфаты — динуклеотиды, содержание которых в физиологических условиях достаточно высоко лишь в тромбоцитах и хромаффинных клетках надпочечников. Однако при стрессе и экстремальных воздействиях их содержание в клетках кровеносных сосудов, нейронах, гепатоцитах резко возрастает. Диаденозинолигофосфаты стимулируют синтез ДНК и клеточный рост, в связи с чем их также считают регуляторами дифференцировки клеток. Изменения биохимических внутриклеточных процессов связывают с взаимодействием этих регуляторных молекул с внутриклеточными пуринорецепторами.

В ответ на травматическое повреждение, воспаление, ишемию или иммунную реакцию в результате активации мембранной фосфолипазы А2 и ацетил-

Библиотека Санкт-Петербургского государственного Университета

трансферазы происходит образование алкил-ацетил-глицерофосфохолина или тромбоцит-активирующего фактора, являющегося важным внутриклеточным посредником, участвующим во внутриклеточной регуляции компенсаторных процессов. Рецепторы для этого фактора обнаружены в мембранах микросом многих клеток (нейтрофилы, ткань легких, нейроны коры мозга, клетки эндотелия и др.). Мембранный метаболит тромбоцит-активирующего фактора накапливается в клетках после повреждения или гипоксии и ведет к активации факторов генной транскрипции, что способствует обеспечению синтетических процессов для восполнения и восстановления клеток после травмы.

Важную роль в реализации внутриклеточных компенсаторных процессов играют лизосомы, участвующие в процессах внутриклеточной регенерации и гиперплазии субклеточных структур. В общем, компенсаторная роль лизосом может быть сведена к следующим механизмам: 1) компенсаторная перестройка метаболизма клетки (активация ферментов, индукция синтеза белка, активация внутриклеточных регуляторов функций), 2) компенсация дефицита энергетического и пластического материала (гидролиз гликогена и липидов, белков), 3) участие в процессах внутриклеточной регенерации (разрушение и элиминация дегенеративных структур, формирование митохондрий и эндоплазматического ретикулума), 4) участие в пролиферативных процессах (дедифференцировка и стимуляция гиперплазии и гипертрофии клеток, репаративной регенерации), 5) стимуляция межклеточных компенсаторных процессов за счет выделения лизосомальных ферментов и метаболитов в микросреду клеток.

Активация внутриклеточных механизмов защиты от повреждающих факторов. Внутриклеточные механизмы защиты включают систему антиоксидантов, синтез и активацию лизосомальных ферментов детоксикации, активацию систем энергообеспечения клеток, изменение емкости внутриклеточных буферных систем, активацию синтеза структурных и «защитных» белков. Среди процессов активации и мобилизации внутриклеточных механизмов защиты от повреждающих факторов важную роль играет индукция синтеза в клетках особых белков, получивших название «белки теплового шока» или «стрессовые белки». Эти белки образуются при действии на клетки многообразных повреждающих факторов и обеспечивают неспецифическое повышение устойчивости клеток к повреждению, в связи с чем их и называют «стрессовыми». Примером таких стрессорных белков являются чапероны, способные присоединяться к сошедшим с рибосом полипептидам, и тем самым защищающие их от протеолиза, и облегчающие приобретение полипептидами нормальной конформации. Чапероны облегчают доставку к месту работы тех внутриклеточных белков, которые должны преодолеть мембранные барьеры митохондрий, эндоплазматического ретикулума и др., при этом чапероны как бы «прикрывают» эти белковые молекулы от повреждающего фактора..

Важную роль играют специальные белки и в процессах клеточной репарации. Так, для замещения поврежденных белков вновь синтезированными и включения их в нормальные процессы жизнедеятельности клетки необходимо устранение аномальных белков путем гидролиза. Это осуществляется с помощью специальных полипептидов убиквитинов, способных распознать белки с нарушенной пространственной структурой, активироваться и образовывать с аномальными белками ковалентные связи, после

чего альтерированный белок становится мишенью для внутриклеточных протеиназ и подвергается гидролитическому расщеплению.

Структурное обеспечение компенсации функций. Одним из универсальных компенсаторных процессов является гипертрофия, т. е. увеличение объема и массы клетки.

Повреждение клеток вызывает нарушение их функции и гомеостазиса. Последний может нарушаться и при несоответствии интенсивности функции клеток имеющимся потребностям в ней. Следствием изменений гомеостазиса является вовлечение механизмов, направленных на восстановление нарушенных или утраченных функций. Эти механизмы представлены гуморальными и нейрогенными стимулами рефлекторной и даже внутриклеточной природы. Под влиянием этих стимулов, как правило, происходит активирование функции неповрежденных клеток и клеток с неадекватно низкой функцией, что компенсирует возникший сдвиг гомеостазиса. Однако эта компенсация хотя и возникает быстро, тем не менее не в состоянии полностью, а, главное, на длительный срок компенсировать нарушенные функции клеток. Необходимым условием полноценной и долговременной компенсации является структурное обеспечение повышенной функции неповрежденных клеток, т. е. создание в клетках дополнительных структур энергообеспечения (митохондрий), восприятия регуляторных сигналов (рецепторных белков и ионных каналов плазмалеммы), реализации функции (аппарата Гольджи для секреторных клеток, миофиламентов для мышечных клеток и т. п.). Образование в клетках этих структур требует интенсификации синтеза белка, что невозможно без активации генетического аппарата. Основные звенья механизма, сопрягающего уровень функции клетки с ее генетическим аппаратом и тем самым обеспечивающего формирование структурной основы для долговременной компенсации, представлены на рис. 1.5.

Рис. 1.5. Механизм долговременной компенсаторной гиперфункции клеток за счет гиперплазии и гипертрофии клеточных структур.

Активация функции неповрежденных клеток влечет за собой интенсивный расход в них энергии АТФ. В результате ресинтез АТФ начинает отставать от ее расхода и возрастает соотношение:

$$\frac{[АДФ]\cdot[АМФ]\cdot[Кр]\cdot[Фн]}{[АТФ]\cdot[КФ]}$$

названное регулятором окислительного фосфорилирования, где обозначены концентрации в клетке веществ: [Кр] — креатин, [Фн] — неорганический фосфат, [КФ] — креатинфосфат и т. п. Прирост указанного соотношения влечет за собой активацию окислительного фосфорилирования и гликолиза и снижение pH. Увеличение концентрации водородных ионов оказывает влияние на генетический аппарат ядра клетки, в частности, на регуляторные гены, получившие название протоонкогены или с-онкогены. Это аналоги вирусных онкогенов, однако в ядрах дифференцированных клеток животных и человека они являются древнейшими нормальными регуляторными генами, контролирующими рост, деление и дифференцировку клеток, реализацию многих клеточных функций. Экспрессия с-онкогенов и увеличение транскрипции ведут к синтезу онкопротеинов — нормальных клеточных белков-регуляторов активности других генов, кодирующих синтез быстрообновляемых короткоживущих белков структур клетки — митохондрий, ретикулума, плазмалеммы и т. п. Прирост в клетке концентрации H^+-ионов активирует и синтез информационной РНК и полирибосом, где происходит сборка белковых молекул. Повышенный синтез структурных белков и клеточных органелл влечет за собой гипертрофию клеток, что обеспечивает их стойкую гиперфункцию и длительную компенсацию.

1.2. Механизмы компенсации на уровне: ткань, орган, система

Функциональное взаимодействие отдельных клеток в ткани и органе подчиняется ряду закономерностей: 1) структурно-функциональные взаимосвязи клеток, обеспечивающие их деятельность; 2) перемежающаяся активность функционирующих клеток; 3) взаимосвязь структуры-функции-метаболического обеспечения функции; 4) вовлечение в одну и ту же функцию разных видов клеток; 5) постоянное обновление клеток ткани или органа; 6) мобилизация регуляторных функций одних видов клеток и тканей, компенсирующих нарушение функций других клеток, тканей, функциональных структур и даже органов в целом.

Соответственно этому, компенсаторные процессы на уровне ткани и органа могут быть сведены к следующим основным типам: 1) компенсация процессов межклеточного взаимодействия; 2) изменение ритмики активности функционирующих клеток; 3) изменение структурного и метаболического обеспечения функции; 4) компенсация нарушений функции вовлечением в нее других видов клеток с «резервной» функцией; 5) компенсация функции за счет повышенной регенерации клеток ткани; 6) компенсация нарушенных функций за счет изменения характера и уровня внутриорганных или внутрисистемных ауторегуляторных процессов.

Межклеточное взаимодействие обеспечивается преимущественно следующими факторами: 1) адгезивными молекулами клеточных мембран,

2) внеклеточным матриксом с содержащимися в нем макромолекулами, 3) растворимыми медиаторами межклеточного взаимодействия, 4) сверхслабым свечением (биохемолюминесценция) типа митогенетического излучения в короткой ультрафиолетовой области, 5) онкогенами, 6) электрическими процессами.

Наиболее тесное взаимодействие между однотипными клетками осуществляется в области *десмосом* — уплотненных образований цитоплазматических мембран, обеспечивающих связь клеток друг с другом. Именно в области десмосом клеточные мембраны являются наиболее проницаемыми для молекул межклеточного обмена, в том числе и микромолекулярных соединений.

На поверхности клеток расположены многочисленные мембранные гликопротеины, обеспечивающие взаимодействие клеток. Ключевую роль во взаимодействии клеток между собой и с экстрацеллюлярным матриксом играют 4 класса мембранных рецепторных молекул: селектины, иммуноглобулины, кадгерины и интегрины. Описано 3 вида **селектинов**: L, P и E. Являясь рецепторами клеточной адгезии, они обеспечивают задержку лимфоцитов в лимфоузлах (L-селектин), адгезию тромбоцитов и лейкоцитов в места поврежденного эндотелия и участки тромбообразования (P-селектин) и адгезию активированных клеток эндотелия к нейтрофилам (E-селектин). *Иммуноглобулиновые рецепторы* представлены в клеточных мембранах как минимум 11 видами молекул, обеспечивающими адгезию лейкоцитов и эндотелия, рост и дифференцировку в эмбриогенезе эктодермы, особенно нервной ткани, в том числе формирование синапсов, миелинизацию, морфогенез мезодермы и ее производных, адгезию нейрон-нейрон и нейрон-глия, адгезию Т-лимфоцитов с клетками-мишенями и реакции иммунитета, адгезию клеток мышц, красной пульпы селезенки, гемопоэтических клеток и т. д. Класс *кадгериновых рецепторов* включает три вида молекул (E, P и N). Эти молекулы обеспечивают Ca^{++}-зависимый процесс межклеточной адгезии в процессах эмбриональной дифференцировки, морфогенезе, образовании клеточных пластов в тканях мускулатуры, мозга, хрусталика, плаценты, эпителиальных и мезодермальных клетках. У взрослых людей они представлены в эпителиальных тканях — базальном слое кожи, эпителии урогенительного тракта, дыхательных путей, в лимфоидных органах и экзокринных железах, где играют роль в процессах репаративной регенерации.

Взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом обеспечивается мембранными рецепторами класса *интегринов*. К этому классу принадлежат три группы поверхностных гликопротеинов, получивших название по особенностям β-субъединиц молекул (β_1-, β_2- и β_3-). Эти рецепторы обеспечивают реакции внутриклеточного цитоскелета на лиганды внеклеточного матрикса. Они участвуют в агрегации тромбоцитов, иммунологических процессах, регенерации и пролиферации тканей, процессах метастазирования, дифференцировке клеток. β_1-интегрины включают рецепторы, обеспечивающие связывание с белками фибронектином, ламинином и коллагеном внеклеточного матрикса. Основной функцией β_1-интегринов является поддержание организации тканей и базальных мембран. Они участвуют в адгезии клеток и их миграции, передаче сигналов от клетки к клетке и от матрикса к клетке при иммунологических, гемопоэтических, коагуляционных и репара-

тивных процессах. β_2-интегрины опосредуют цитотоксический эффект Т-лимфоцитов, взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, агрегацию гранулоцитов и моноцитов, взаимодействие миелоидных клеток и эндотелия, связывают компоненты комплемента, фибриноген и фактор X, запускают адгезию, эмиграцию и хемотаксис лейкоцитов, способствуя, таким образом, иммунологическим, гемокоагуляционным, гемопоэтическим и воспалительным реакциям. β_3-интегриновые рецепторы двух видов располагаются на остеокластах (взаимодействуют с матриксными белками витронектином и остеопонтином) и на тромбоцитах, где связываются с фактором Виллебранда и фибриногеном. Это способствует адгезии тромбоцитов, первичному этапу их агрегации, фиксации на лишенной эндотелия поверхности сосуда и образованию тромба.

Интегриновые рецепторы взаимодействуют с большим разнообразием белков внеклеточного матрикса, обеспечивая компенсаторные реакции клеток в ответ на измененное микроокружение. Вместе с тем, интегрины могут существовать в активной и неактивной формах в зависимости от внеклеточных сигналов, а также менять, подобно другим мембранным рецепторам, сродство к лигандам. Образование лиганд-интегринового комплекса ведет к передаче информации внутрь клетки с изменением в ней не только метаболизма (например, pH), но и процессов экспрессии генов.

Таким образом, взаимодействие лигандов (адгезивные межклеточные и клеточно-матриксные молекулы, медиаторы межклеточного взаимодействия) с описанными классами мембранных клеточных рецепторов обеспечивает физиологический контроль процессов пролиферации и дифференцировки клеток, синтеза и продукции ими белков, гликопротеидов, липидов и др. продуктов, вплоть до гибели клеток, что поддерживает постоянство структуры органов и тканей. К числу медиаторов межклеточного взаимодействия относят цитокины и факторы роста, метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены), регуляторные метаболиты клеток (эндотелин, брадикинин, аденозин, оксид азота и др.), протеолитические ферменты и др. Цитокины и факторы роста в мембрано-ассоциированной или диффузной формах связываются либо с рецепторами на одноименных клетках-продуцентах, вызывая эффект аутокринного регулирования, либо на соседних клетках ткани (эффект паракринного регулирования), либо на клетках за пределами мест синтеза (эффект «эндокринного» регулирования). Цитокины связываются и с внеклеточным матриксом, регулируя продукцию его компонентов. Велика роль цитокинов в развитии процессов воспаления и репарации ткани после повреждения. Так, моноциты и тромбоциты при дегрануляции высвобождают трансформирующий фактор и тромбоцитарный фактор роста, вызывающие усиление хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов и фибробластов, индукцию ангиогенеза, синтез и выраженное накопление компонентов внеклеточного матрикса с одновременным повышением плотности интегринов на поверхности клеток, что способствует репарации поврежденной ткани.

К числу медиаторов межклеточного взаимодействия относится и аденозин, выделяемый различными видами клеток, особенно в условиях функционального напряжения, и играющий роль местного регулятора их функций по принципу обратной связи. Аденозиновая саморегуляция клеточных функций представлена в различных тканях и органах центральной нервной, сердечно-сосу-

дистой, иммунной и гемопоэтической систем, в желудочно-кишечном тракте и легких. Аденозин является регуляторным метаболитом, его высвобождение клетками зависит от реакций потребления и генерирования АТФ, т. е. от метаболического статуса клеток. Из внеклеточной микросреды аденозин оказывает свои регуляторные эффекты через локализованные на мембранах рецепторы, относящиеся к классу пуринорецепторов, т. к. они обладают способностью взаимодействовать с адениннуклеотидами. Два типа пуринергических рецепторов — P1 и P2 отличаются по сродству к агонистам. Так, для P1-рецепторов сродство к агонистам выражено: аденозин > АМФ > АДФ > АТФ, тогда как для P2-рецепторов, напротив: АТФ > АДФ > АМФ > аденозин. Соответственно, рецепторы P1-типа называют также аденозиновыми рецепторами (АР). Аденозиновые рецепторы подразделяются на 2 подтипа: A1AP и A2AP. Одной из эффекторных систем аденозиновых рецепторов в клетках является прежде всего аденилатциклаза. Стимуляция A1AP влечет за собой ее ингибирование, а стимуляция A2AP активирует ее. Эффект аденозиновых рецепторов на аденилатциклазу не прямой, а опосредован через G-белки, соответственно Gi и Gs для подтипов A1 и A2. Помимо аденилатциклазы эффекторными системами для A1AP, вовлекаемыми через G-белки, являются K^+-каналы, Ca^{++}-каналы, гуанилатциклаза, фосфолипазы A2 и C, а также Na-Ca-обменник мембран. Аденозин реализует эффект и через ингибирование трансметилазной системы, подавляя метилирование фосфолипидов мембран, кальмодулина, ДНК и белков хроматина.

Концентрация аденозина в тканях (миокард, скелетная мышца, головной мозг, почка и др.) существенно возрастает при гипоксии. Это повышение уровня и, соответственно, эффектов аденозина может рассматриваться как компенсаторная реакция. Так, при ишемии миокарда аденозин через A2-рецепторы коронарных сосудов вызывает их расширение и нормализацию кислородного обеспечения (рис. 1.6). Кроме того, в клетках сократительного миокарда аденозин через A1-рецепторы является антагонистом эффектов катехоламинов, реализуемых через активацию аденилатциклазы. При стимуляции ее катехоламинами (бета-адренорецептор) в клетках происходит повышенное образование цАМФ и 5'-АМФ, активация 5-АМФ-нуклеотидазы, что ведет к усиленному образованию и выделению аденозина. Последний через A1-рецепторы ингибирует активность аденилатциклазы и, соответственно, противодействует избыточной катехоламиновой стимуляции и энергетическим потерям, тем более, что при гипоксии или ишемии снижается продукция АТФ. Однако избыток аденозина за счет ингибирования цАМФ может нарушать предсердно-желудочковую проводимость. В этом проявляется общая закономерность местных компенсаторных регуляторных реакций — их относительная целесообразность. Устранить предсердно-желудочковый блок проведения можно, используя антагонисты аденозиновых рецепторов, например, аминофиллин. Компенсаторная роль аденозина в предотвращении энергетического истощения прослеживается и в почках (рис. 1.7). Так, при введении в кровоток гипертонического раствора NaCl в почках возрастает фильтрационный заряд натрия и, соответственно, канальцевая реабсорбция катиона, при этом снижается концентрация АТФ в клетках канальцев (из-за ферментативного гидролиза Na-K-АТФазой) и нарастает содержание аденозина. Вызывая сужение почечных артериол через A1-рецепторы и, соответственно, понижение скорости клубочковой фильт-

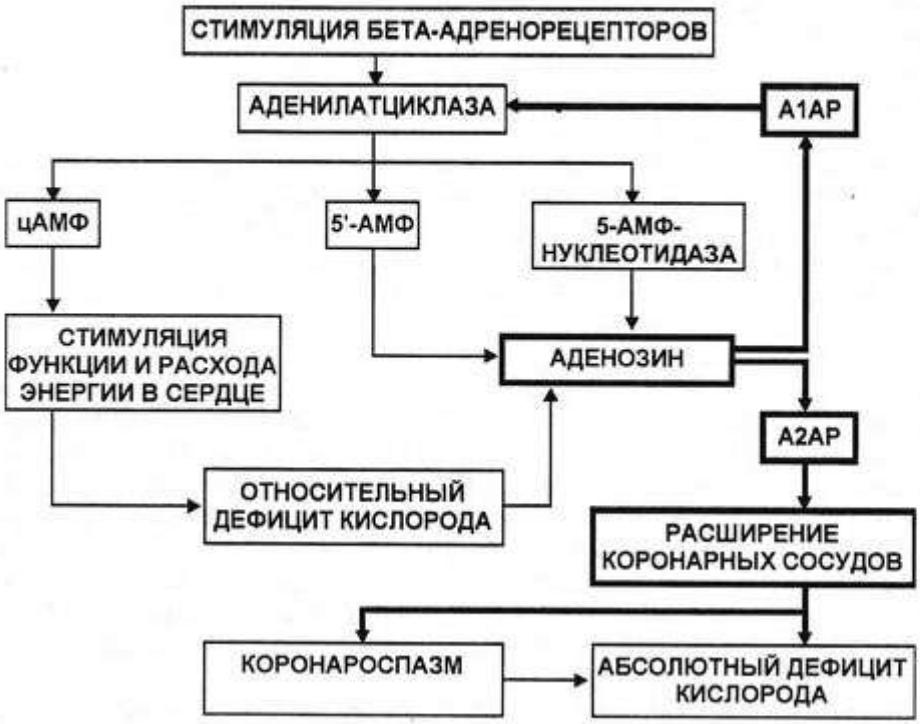


Рис. 1.6. Механизм компенсаторных эффектов аденозина при гипоксии миокарда, реализуемый через 2 типа аденозиновых рецепторов. Тонкие стрелки — реализация эффекта, жирные — компенсаторное противодействие.

рации и фильтрационной загрузки канальцев, а также через А1-рецепторы понижая секрецию ренина, аденозин уменьшает избыточное потребление АТФ. Энергосберегающая направленность действия аденозина проявляется и на уровне центральной нервной системы, где избыток аденозина индуцирует сон.

К числу медиаторов аутокринного взаимодействия относятся простагландины и лейкотриены, образующиеся практически во всех видах клеток, выделяющиеся во внеклеточную микросреду и оказывающие свое регуляторное влияние через мембранные рецепторы разных типов. Среди медиаторов такого рода взаимодействия описаны также трансформирующий фактор роста, тканевые ингибиторы металлопротеаз, инсулино-подобный фактор роста и др.

В органах, имеющих клетки и ткани разных видов, существенную роль в компенсаторной регуляции функций играют медиаторы гетерогенных клеток. Так, например, в регуляции функционального состояния гладкомышечных клеток кровеносных сосудов принимают участие гуморальные вещества, выделяемые эндотелиальными клетками — эндотелиальные релаксирующий и констрикторный факторы. Чем больше гетерогенность клеточных популяций в органе, тем большее количество внутриорганных гуморальных регуляторов используется для компенсаторной перестройки функций. При этом внутриорганные медиаторы компенсаторных реакций обеспечивают

Рис. 1.7. Аденозиновый механизм компенсации расхода энергии в канальцах почки. Стрелки со значком (+) — реализация эффекта, стрелка со значком (−) — компенсаторное подавление эффекта.

изменение не только функции клеток, но и их метаболического обеспечения, меняя, например, условия кровоснабжения. Типичным примером наличия такого рода многообразия гуморальных внутриорганных регуляторов является почка, клеточными структурами которой образуются как гормональные (ренин-ангиотензин, кальцитриол), так и метаболические (простагландины, нейтральные липиды, кинины и т. п.) регуляторы. Мощное гуморальное регуляторное взаимодействие существует между тканевыми (в том числе эндотелиальными) клетками и клетками крови. Только в почечном клубочке взаимодействие клеток крови, сосудистого эндотелия, мезангиальных клеток и подоцитов обеспечивается следующим, далеко не полным, перечнем гуморальных медиаторов: реактивно-окислительные вещества, интерлейкины, тромбоксан, простациклин, лейкотриены, эндотелин, фактор активации тромбоцитов, тромбоцитарный фактор роста, моноцитарный гемоаттрактный белок, фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, фибронектин, ламинин, тромбосподин, нидоген/энтактин, протеогликаны и т. п.

В физиологических условиях часть однотипных клеток и многоклеточных анатомо-физиологических структур органа функционируют неодновременно, асинхронно, с постоянным чередованием периодов покоя и функциональной активности. Так действуют функционально идентичные нейроны в структурах центральной нервной системы, элементарные функциональные структуры в легких (альвеолы), почках (нефроны). Этот принцип перемежающейся активности обеспечивает сохранение постоянства выполнения функции, т. к. создает оптимальные условия для стабильности энергообеспечения, и возможность мобилизации функции при возросших потребностях в ней. Такая же цикличность свойственна и внутриклеточным структурам, что создает оптимальные условия для их постоянной регенерации. В условиях повреждения части клеток или органа неповрежденные структуры резко активируют свою

функцию, что достигается *сменой ритмики функционирования* вплоть до одновременной деятельности оставшихся неповрежденными элементов. Однако перемежающаяся активность является биологической необходимостью из-за потребностей восстановления энергозатрат и замены дегенерирующих структур, в связи с чем происходит постепенная гиперплазия и гипертрофия клетки или органа, восстанавливающая возможность периодичности функционирования. В нервных клетках это внутриклеточная гиперплазия, в секреторных и мышечных — клеточная гиперплазия и гипертрофия, с последующей гипертрофией всего органа. Общефизиологической основой описываемого процесса компенсации является принцип гомеостазиса. Как отмечалось выше, границы физиологических реакций закреплены в рамках определенного диапазона приспособительных колебаний. *Структурно-метаболическое обеспечение* такого нормального диапазона заключается в том, что масса структурных элементов и их метаболическое снабжение за счет имеющегося резерва предусматривает максимально возможную активацию функции. При возникновении несоответствия между требующимся для гомеостазиса максимумом функционирования и его структурно-метаболическим обеспечением возможны два следствия: либо несоответствие сохраняется, и тогда нарушается жизнедеятельность, либо структурно-метаболическое обеспечение функции должно возрасти (за счет гиперплазии и гипертрофии клеточных и субклеточных структур, улучшения кровоснабжения, перестройки метаболизма), и соответствие восстановится, то есть произойдет полноценная компенсация.

Одним из механизмов компенсации является процесс вовлечения в нарушенную или утраченную функцию тех клеток, для которых эта функция не являлась основной, а была **«резервной»**. Такая взаимозаменяемость клеток наиболее широко представлена в центральной нервной системе, в которой пластичность мозга является ведущим фактором. Для мозга, где нейроны обладают лишь способностью к внутриклеточной регенерации, подобный механизм компенсации является ведущим. Однако и в других органах явления «резервирования» функции или «дублирования» ее имеют место. Так, способностью к синтезу ренина в почках обладают юкстагломерулярные клетки артериол клубочка. Вместе с тем, эта способность «зарезервирована» и в других структурах юкстагломерулярного аппарата — клетках macula densa и в мезангиальных клетках. При повышении потребности в ренине сверх возможностей юкстагломерулярных клеток, его синтез и секреция осуществляются резервными клетками, являясь компенсаторным процессом. *Дублирование* наиболее выражено не в пределах одного органа, а на системном уровне. Так, в пределах эндокринной системы гипергликемический эффект может быть достигнут за счет подавления секреции инсулина, активации секреции глюкагона, адреналина, глюкокортикоидов и др. Функция удаленных участков кишечника может быть компенсирована сохранившимися отделами; кальций-регулирующие гормоны могут секретироваться и за пределами щитовидной и околощитовидных желез; инсулиноподобное вещество секретируется подчелюстными слюнными железами; функция экскреции азотистых шлаков, присущая почкам, дублируется потовыми, слюнными, желудочными и кишечными железами и т. п. Регуляция экскреции натрия почками осуществляется не только альдостероном, но и рядом других гормонов, в том числе и атриопептидом, образующимся клетками миокарда, основной функцией которых является сокращение.

Важной компенсаторной тканевой реакцией является *клеточная регенерация и гиперплазия ткани.* Эти процессы представляют собой реализацию биологической способности ткани к пролиферации, росту и дифференцировке, зависящей от соотношения гормонов-регуляторов клеточного роста в микросреде клеток, доступности нутриентов, состояния внеклеточного матрикса, на котором растут клетки, количества гормональных рецепторов на клеточных мембранах и концентрации в клеточной микросреде антиростковых факторов или ингибиторов клеточного роста. Помимо влияющих на рост клеток классических гормонов эндокринных желез, таких как инсулин, соматотропин, тиреоидные гормоны и др., — клеточная регенерация и гиперплазия регулируются полипептидными ростовыми факторами клеточного происхождения нескольких видов: фактором роста эпидермиса, тромбоцитарным фактором роста, фактором роста фибробластов, инсулиноподобными факторами роста, фактором роста нервов и трансформирующим фактором роста.

Фактор роста эпидермиса был выделен из мочи человека, и установлена его способность ингибировать секрецию соляной кислоты в желудке. Он образуется и в подчелюстных слюнных железах, где его продукция активируется андрогенами и адренергическими стимуляторами. У человека наибольшее количество циркулирующего в крови фактора имеет тромбоцитарную природу, однако способность к его синтезу присуща и многим другим тканям. Фактор роста эпидермиса стимулирует пролиферацию многих клеток эпителиального и мезодермального происхождения, он связывается с 1186-аминокислотным трансмембранным гликопротеином, представляющим собой мембранный рецептор. В результате лиганд-рецепторного взаимодействия возникает активация внутренней протеинтирозиновой киназы, ведущей к фосфорилированию клеточных белков. Следствием является ряд острых и хронических эффектов, включающих увеличение $[Ca^{2+}]$, pH, стимуляцию транскрипции генов и в последующем клеточную репликацию.

Тромбоцитарный фактор роста является основным митогеном сыворотки крови. Он содержится в тромбоцитах и поступает в кровь во время «реакции освобождения», активируя пролиферацию глиальных, гладкомышечных клеток и фибробластов. Он играет основную роль в стимуляции заживления ран и участвует в росте атеросклеротических бляшек. Кроме тромбоцитов, этот фактор роста синтезируется и в эндотелиальных, глиальных клетках и фибробластами, стимулами для его синтеза и секреции являются тромбин, фактор роста опухолей и гипоксия. Связывание тромбоцитарного фактора роста с мембранным рецептором клеток вызывает активацию внутриклеточной протеинтирозиновой киназы и фосфорилирование белков клетки.

Фактор роста фибробластов выделен из гипофиза и мозга как стимулятор пролиферации в культуре фибробластов. Имеются два его типа — основной и кислый. Первый образуется во многих тканях мезодермального и нейроэктодермального происхождения, тогда как кислый, в основном, в мозге и сетчатке. Фактор роста фибробластов стимулирует пролиферацию различных клеток: эндотелия, миобластов, хондроцитов, коры надпочечников, гранулезы яичников, мезотелия и фибробластов — и играет существенную роль в стимуляции роста новых капиллярных кровеносных сосудов при развитии эмбриона, образовании желтого тела, заживлении ран, при хроническом воспалении и опухолевом росте. Рецепторы к этому фактору

широко распространены в мембранах клеток организма, связывание с рецептором активирует внутриклеточную протеинтирозиновую киназу. Он также прочно связывается с гепарином, стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса.

Фактор роста нервов является инсулиноподобным белком, вызывающим морфологическую и метаболическую дифференцировку симпатических и сенсорных нейронов, стимуляцию роста отростков нейронов, гипертрофию их тела, полимеризацию нейрофиламентов. Он стимулирует синтез норадренергического медиатора, его продукция в синапсах обуславливает концентрационный градиент, к которому направлен рост аксонов при регенерации.

Инсулиноподобные факторы роста, иначе называемые соматомединами, являются пептидами, опосредующими эффекты соматотропина. К их числу также относят и регуляторы гемопоэза (колонийстимулирующие факторы), и интерлейкины, и Т-клеточные ростовые факторы.

Трансформирующий фактор роста представляет группу белковых сигнальных молекул, включающих костный морфогенетический фактор, активины и ингибины. Продуцируется многими видами клеток, прежде всего тромбоцитами и костной тканью. Стимулирует миграцию фибробластов и моноцитов, образование грануляционной ткани при заживлении ран, рост новых сосудов и остеобластов. Подавляет пролиферацию миелоидных и лимфоидных клеток. В физиологических условиях находится в виде неактивного латентного комплекса, активация происходит под влиянием плазмина.

Наряду со стимуляторами клеточного роста, в реализации процессов регенерации и гиперплазии важную роль играют ростовые ингибиторы, среди которых особое значение имеют простагландины, циклические нуклеотиды и кейлоны. Эффект простагландинов наиболее отчетливо прослеживается на примере гиперплазии и регенерации слизистой оболочки желудка. Простагландин E_2 тормозит миграцию и экструзию предшественников ДНК в пролиферативных отделах слизистой оболочки, удлиняет срок жизни эпителиальных клеток и, соответственно, длительность обновления клеток, а митотическая активность, как следствие, тормозится. ЦАМФ ингибирует в клетках синтез ДНК и начало митоза за счет торможения образования нуклеозидкиназы и снижения содержания предшественников нуклеиновых кислот. Напротив, цГМФ стимулирует митотическую активность клеток. Пролиферация тканей регулируется эндогенными ингибиторами митотической активности — кейлонами. Эти простые белки, или гликопротеины, являются тканеспецифическими, действуют обратимо и кратковременно, подавляя и синтез ДНК, и митотическую активность. В молекуле кейлонов выделяют два активных участка — один определяет тканевую специфичность, а второй, тканенеспецифичный, взаимодействует с мембранным рецептором клеток, активируя аденилатциклазу и через цАМФ блокирует вступление клетки в митоз. Кейлоны образуются и действуют локально, например, продуцируемые хрящевой тканью, — подавляют рост хряща и капилляров, эпителиальные клетки выделяют ингибитор роста эпителиальных клеток.

К неспецифическим ингибиторам относят полиергин или опухолевый ростовой фактор-β и кахектин, или фактор некроза опухолей. Так, полиергин подавляет пролиферацию эпителиальных, мезенхимальных и гемопо-

этических клеток. Многие эпителиальные и мезенхимальные клетки отвечают на полиергин увеличением синтеза белков внеклеточного матрикса — коллагена, фибронектина, белков клеточной адгезии. Образование и организация структуры внеклеточного матрикса являются необходимым условием для репарации раневых участков. Таким образом, полиергин — важный фактор регуляции восстановления целостности ткани. Контролирует полиергин и секрецию гонадотропинов, способствуя половой дифференцировке. Фактор некроза опухолей, или кахектин, продуцируется макрофагами, особенно стимулированными эндотоксином. Кахектин способствует геморрагическому некрозу опухолевой ткани и вызывает развитие опухолевой кахексии, с чем и связано название этого пептида, подавляет активность липопротеиновой липазы, активирует полиморфноядерные лейкоциты и стимулирует рост фибробластов. Он также активирует образование и выделение в плазму β_2-интерферона, подавляющего рост многих видов клеток. Наряду с кейлонами, клетки образуют и стимуляторы митоза — антикейлоны.

Проявлением межклеточного взаимодействия в регенеративном процессе является контактное угнетение клеточного деления. Сущность этого феномена заключается в том, что митотическая активность соматических клеток зависит от плотности клеточной популяции. Благодаря контакту с окружающими ее соседними клетками, амебоидная двигательная активность и деление соматической клетки оказываются блокированными. Устранение контактов в результате поражения или удаления части клеток из окружения восстанавливает способность к активному движению и делению, что и приводит к регенерации ткани.

Компенсаторные реакции в рамках анатомо-физиологической системы формируются благодаря следующим основным механизмам **внутрисистемной саморегуляции**:

1) Нарушенная деятельность одних элементов системы (органов, тканей) меняет внешние условия и функцию других ее элементов, вследствие чего сохраняется гомеостатический уровень интегрального параметра, характеризующего деятельность системы в целом. Например, снижение общего сосудистого сопротивления ведет к возрастанию венозного возврата крови, что способствует повышению минутного объема, и интегральный показатель сердечно-сосудистой системы, артериальное давление, сохраняется на оптимальном уровне. Повышение фильтрационной загрузки канальцев почек натрием ведет к усилению реабсорбации катиона, что предотвращает его потери организмом.

2) При нарушении функции одного из элементов системы изменившиеся условия деятельности другого элемента обеспечивают устранение первичного дефекта с помощью специально выделяемых гуморальных факторов. Примером может служить образование в миокарде предсердий гормона-атриопептида в условиях сердечно-сосудистой недостаточности, когда избыточный объем крови влечет рост нагрузки на входе сердца. Атриопептид, обладающий вазодилатирующим действием, уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и внешнюю работу сердца. На межсистемном уровне этот же механизм компенсации (атриопептид) вызывает избыточный диурез и натриурез, уменьшая объем циркулирующей крови и нагрузку на входе сердца. Избыточная секреция соляной кислоты в желудке и поступление

кислого содержимого в двенадцатиперстную кишку стимулирует внутреннюю секрецию секретина. Этот гормон усиливает продукцию поджелудочной железой сока, богатого бикарбонатом, и, соответственно, кислотность химуса снижается. Одновременно секретин угнетает секрецию соляной кислоты обкладочными клетками желудка.

3) Собственные внутрисистемные компенсаторные реакции реализуются за счет местных рефлексов с помощью нервных элементов самих органов. Примерами являются компенсаторные реакции миокарда, реализуемые внутрисердечной нервной системой или реакции кишечника, обусловленные интрамуральными нервными элементами.

Следует подчеркнуть, что в целостном организме практически не существует изолированных компенсаторных процессов на рассматриваемых уровнях организации, внутрисистемные механизмы компенсации находятся в интегративной взаимосвязи и объединены межсистемными компенсаторными реакциями. Таким образом, вышеизложенное деление на внутриклеточные, тканевые, органные и системные компенсаторные реакции обусловлено лишь дидактическими целями.

Межсистемные механизмы компенсации нарушенных функций. Организм представляет собой единую гомеостатическую систему. В результате непрерывного и многостороннего нервно-гуморального взаимодействия компонентов в гомеостатической системе формируется их постоянная функциональная сопряженность. Она выражается в наличии корреляции (разной формы и степени выраженности) средних уровней активности клеток, органов и систем организма. При повреждении той или иной части гомеостатически организованной системы происходит перераспределение активности между ее неповрежденными компонентами, то есть имеет место стремление сохранить гомеостазис организма и компенсировать функциональный дефект поврежденных структур.

Нарушение функций приводит к функциональному дефекту в физиологической системе, в результате ее реакции на воздействия среды становятся неадекватными.

Если функциональный дефект достаточно выражен и не может быть компенсирован перестройкой активности элементов поврежденной системы, то компенсаторная реакция приобретает генерализованный характер, охватывая многие системы организма, причем на всех уровнях их организации (молекулярном, субклеточном, клеточном, органном, тканевом, системном и организменном). Например, при крупозном воспалении легких значительно сокращается площадь газообмена между капиллярами стенки альвеол и альвеолярным воздухом. Возникающая при этом гипоксия приводит не только к учащению дыхания и увеличению минутного объема легочной вентиляции, но и к возрастанию функционального напряжения других систем. Так, у больного увеличивается частота сердечных сокращений и артериальное давление, мобилизуется кроветворная система, и в то же время снижается активность двигательной и пищеварительной систем.

Переход на режим функционирования, мобилизующий функциональные возможности всего организма, в том числе компенсаторные, осуществляется благодаря включению стресс-реализующей системы (прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и адреналовой). Стресс-реакция является неспецифическим адаптивным ответом организма не только на повре-

ждение, но и на действие сильных раздражителей разной природы (стрессоров). Чрезмерно выраженная и слишком продолжительная стресс-реакция сама по себе приводит к поломке систем организма и развитию патологии. Организм располагает также системами, препятствующими развитию избыточно выраженной повреждающей стресс-реакции. Они получили название стресс-лимитирующих и приводятся в действие под влиянием тех же причин, что и стресс-реализующая система.

На фоне генерализованной неспецифической адаптивной реакции осуществляются специфические компенсаторные реакции, направленные на устранение структурно-функционального дефекта. Они начинаются с осуществления срочных, а затем долговременных компенсаторных реакций. Примером может служить комплекс быстроразвивающихся и долговременных компенсаторных реакций, вызванных кровопотерей.

Так, например, в основе срочных компенсаторных изменений кровообращения, вызванных кровопотерей, лежат механизмы «системы быстрой регуляции артериального давления», включающиеся уже через несколько секунд после снижения артериального давления: а) барорецепторный механизм; б) хеморецепторный механизм; в) ишемический механизм центральной нервной системы.

Включение барорецептивного механизма связано с тем, что острая кровопотеря (до 30% объема циркулирующей крови), вызывая снижение среднего артериального давления в синокаротидной и аортальной рефлексогенных зонах, рефлекторно стимулирует кардио-стимулирующую и прессорную часть сосудодвигательного бульбарного центра и тормозит центр вагуса. Это приводит к повышению возбудимости симпатоадреналовой системы, увеличению концентрации катехоламинов в крови и, как следствие, к росту числа сердечных сокращений, констрикции сосудов и повышению артериального давления. В результате уменьшения кровоснабжения органов спланхнической области и скелетных мышц оставшееся после кровопотери количество циркулирующей крови в организме перераспределяется к сердцу и головному мозгу с целью сохранить их кровоснабжение на оптимальном уровне. Симпатоадреналовая реакция вызывает одновременно и уменьшение емкости крови в венозном русле, что приводит в соответствие уменьшенный объем циркулирующей крови с объемом сосудистого русла. В результате увеличивается давление наполнения сердца и остаточный объем его желудочков.

Хеморецепторный механизм, также возбуждающий вазомоторный центр, включается при стимуляции хеморецепторов синокаротидной и аортальной зон сниженным P_{O_2}, повышенными $[H^+]$ и P_{CO_2} при снижении артериального давления ниже 80 мм рт. ст. Одновременно стимуляция указанных хеморецепторов, а также хеморецепторов в центральной нервной системе возбуждает дыхательный центр, вызывая гиперпное.

Ишемический механизм центральной нервной системы включается, как только артериальное давление падает ниже 60 мм рт. ст. и максимально стимулируется при артериальном давлении, снижающемся до 15–20 мм рт. ст. Этот механизм связан с уменьшением кровотока в стволе мозга, вызывающим резкое возбуждение нейронов вазомоторного центра, испытывающих ишемию. Ишемия области вазомоторного центра вызывает подъем артериального давления до самого высокого уровня, которое только может быть достигнуто работой сердца.

В течение последующих 1–15 минут от начала острой кровопотери включаются еще три компенсаторных механизма: а) ренин-ангиотензинный вазоконстрикторный механизм; б) стрессовое перераспределение объемов крови в сосудах; в) сдвиг обмена жидкости через капилляры. Эти механизмы оказываются полностью включенными через 30 минут после острой кровопотери и функционируют в течение многих часов (долговременные компенсаторные реакции).

Схема включения ренин-ангиотензинного механизма такова: спазм междольковых артерий и приносящих артериол клубочков → секреция в кровь ренина юкстагломерулярными клетками → ренин отщепляет от белка плазмы ангиотензиногена декапептид (ангиотензин I) → ангиотензин I под влиянием конвертирующего энзима в сосудах легких превращается в октапептид (ангиотензин II) → вазоконстрикция артериол и вен → увеличение общего периферического сопротивления сосудов и артериального давления, усиление венозного возврата к сердцу. Ангиотензин II включает также механизмы, направленные на увеличение объема циркулирующей крови: под его влиянием уменьшается экскреция солей и воды почками; стимулируется секреция альдостерона надпочечниками, также уменьшающего выведение натрия и воды из организма; стимулируется центр жажды; усиливается секреция вазопрессина гипоталамусом и задней долей гипофиза, что уменьшает выведение воды из организма.

Стрессовое перераспределение объемов крови состоит в том, что сосуды печени, селезенки, легких, аккумулирующие кровь, градуально суживаются, адаптируясь к уменьшающемуся объему циркулирующей крови, и перемещают депонированную кровь в циркулирующую.

Изменение обмена жидкости в капиллярах с преимущественным усилением ее возврата в сосудистое ложе в первые часы после кровопотери приводит к гемодилюции, характеризующейся прогрессивным падением числа эритроцитов, содержания гемоглобина и плотности крови, что проявляется уже спустя 48–72 ч после кровопотери. Процесс перераспределения воды и электролитов между плазмой и тканью после острой кровопотери может быть, в известной мере, объяснен на основе схемы Старлинга: поскольку онкотическое давление плазмы в капиллярах оказывается выше гидростатического, снижающегося в результате падения артериального давления, то возврат воды в сосудистое русло оказывается увеличенным. Этот эффект особенно заметен в скелетных мышцах: у человека массой 70 кг снижение гидростатического давления в капиллярах на 4–5 мм рт. ст. вызывает «аутотрансфузию» от 200 до 400 мл интерстициальной жидкости за 30 минут. Гемодилюция восстанавливает таким образом, нормоволемию за счет увеличенного объема плазмы, который после кровопотери, равной, например, 20% объема крови, через 20–60 часов достигает исходного объема плазмы и даже превышает его. Восстановлению объема плазмы способствует мобилизация в кровоток альбумина из экстраваскулярного пространства. Полное восстановление белков плазмы достигается усилением их синтеза в печени и осуществляется через 8–10 дней после острой кровопотери. Поступившие в кровь белки имеют качественные отличия — они обладают большей дисперсностью и, в результате этого, повышенной коллоидно-осмотической активностью, лучше удерживают воду в плазме крови. Восстановление объема крови способствует переходу циркуляторной гипоксии в анемическую, протекающую более мягко.

Однако и циркуляторная, и гемическая гипоксия неизбежно увеличивают образование в почках и макрофагах эритропоэтина, который является специфическим стимулятором эритропоэза. Усиление регенерации крови приводит в конечном счете к восстановлению объема циркулирующих эритроцитов и устранению гемической гипоксии. На примере нарушений, вызванных кровопотерей, видно, как тесно взаимодействуют между собой внутри- и межсистемные механизмы компенсации, срочные и длительно функционирующие компенсаторные реакции.

Роль стресс-реализующей системы в осуществлении компенсаторной реакции. Стресс-реакция представляет собой неспецифический компонент сложной приспособительной реакции организма, возникающей в ответ на нарушение гомеостаза повреждающим фактором среды. Стресс-реакция способствует осуществлению специфических компонентов компенсаторного процесса. Но если она становится чрезмерно выраженной или чрезмерно длительной, то ее адаптивный эффект сменяется повреждающим.

Стресс-реакция является следствием функционального напряжения стресс-реализующей системы. Вызванное стрессом возбуждение гипоталамических ядер приводит к усилению секреции их нейросекреторными элементами либеринов (кортиколиберина, соматолиберина и др.). Они, в свою очередь, активируют выработку передней долей гипофиза кортикотропина и других тропных гормонов. В итоге возрастает поступление в кровь кортикостероидов из коркового вещества надпочечников и катехоламинов из адренэргических терминалей и мозгового вещества надпочечников. Тропные гормоны, катехоламины и кортикостероиды стимулируют секрецию тиреоидных и паратиреоидных гормонов, тирокальцитонина, глюкагона, соматотропина, ренина, но угнетают выработку половых гормонов и инсулина.

Начинается стресс-реакция с осуществления ее катаболической фазы, для которой характерна избыточная мобилизация структурно-энергетических ресурсов всего организма.

Важную роль в динамике компенсаторных реакций на повреждение играют сдвиги в состоянии иммунной системы. Повышение концентрации в крови глюкокортикоидов во время осуществления стресс-реакции приводит к подавлению функций тимуса и иммунодепрессии. Эта иммунодепрессия продолжается до трех суток и в катаболической стадии стресс-реакции предотвращает истощение иммунной системы, активация которой возникает по мере развития анаболической фазы стресс-реакции и репаративных процессов в поврежденном органе.

Напряжение стресс-реализующей системы обусловливает следующие способствующие осуществлению компенсаторного процесса адаптивные эффекты на организменном, системном, органном и клеточном уровнях.

1. Увеличение в цитоплазме клеток различных органов Ca^{2+}, который является универсальным регулятором клеточных функций. Он поступает из внеклеточной среды в цитоплазму клетки и взаимодействует с рецептором (кальмодулином). Комплекс «Ca^{2+} — кальмодулин» активирует кальмодулин-зависимые протеинкиназы, которые стимулируют различные процессы в клетке (сокращение миофибрилл, гликоз, липолиз). Поступлению Ca^{2+} в цитоплазму способствует значительное возрастание его концентрации в плазме крови вследствие выхода из кальциевых депо под влиянием гормона паращитовидных желез.

2. Усиление активности липаз, фосфолипаз и увеличение интенсивности свободнорадикального окисления липидов клеточных мембран многих органов (сердца, печени, скелетных мышц и др.). Основная причина этого эффекта — влияние катехоламинов на мембраны клеток. Они приводят к изменениям структурной организации липидного бислоя мембраны и к повышению активности локализованных в ней многочисленных рецепторов, ионных каналов и мембраносвязанных белков. В итоге увеличивается активность клеток органов и систем, вовлеченных в компенсаторную реакцию на повреждение.

3. Увеличение концентрации в плазме крови глюкозы, жирных кислот, аминокислот и нуклеотидов. Мобилизация глюкозы является, в основном, следствием усиленной выработки катехоламинов и глюкагона, которые активируют гликогенолиз в печени, скелетных мышцах и сердце (через аденилатциклазную систему). Катехоламины и глюкагон мобилизуют также жировое депо (через аденилатциклазную систему, которая активирует липазы и липопротеинкиназы в жировой ткани). Образовавшиеся жирные кислоты утилизируются сердцем и скелетными мышцами. Повышение концентрации глюкозы в крови является также следствием ее образования из белков под влиянием глюкокортикоидов, которые активируют гидролиз белков, увеличивая количество свободных аминокислот. Одновременно глюкокортикоиды усиливают глюконеогенез в печени и скелетных мышцах. Являясь лигандом соответствующих рецепторов в ядре клеток, они вызывают синтез ферментов глюконеогенеза (глюкозо-6-фосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы). При этом происходит трансаминирование аминокислот и образование из них глюкозы.

Поступающие в кровь глюкоза, аминокислоты и жирные кислоты используются преимущественно клетками тех органов, которые участвуют в компенсаторной реакции и находятся в состоянии гиперфункции.

4. Мобилизация функций дыхания и кровообращения. При осуществлении стресс-реакции резко возрастает интенсивность метаболизма. Возбуждение симпатоадреналовой системы и накопление в крови катехоламинов увеличивают уровень функционирования систем дыхания и кровообращения и сопрягают их активность с интенсивностью метаболизма.

5. Избирательное обеспечение энергетическими и пластическими материалами органов и систем, играющих основную роль в осуществлении компенсаторной реакции. Механизм этого адаптивного эффекта заключается в преимущественном поступлении энергетических и пластических ресурсов с кровью в органы, находящиеся в состоянии гиперфункции и рабочей гипертрофии, за счет сужения сосудов тех органов, которые имеют менее высокий уровень активности. Это сужение обусловлено действием катехоламинов, вазопрессина и ангиотензина II.

6. Активация синтеза нуклеиновых кислот и белков в различных органах, включенных в компенсаторную реакцию на повреждение. Этот синтез возрастает по мере угасания катаболической фазы стресс-реакции и приводит к длительным структурным перестройкам в клетках различных органов, включенных в компенсаторную реакцию, что и является основой долгосрочной компенсации нарушенных функций.

Развитию анаболической фазы стресс-реакции способствует снижение концентрации в крови катехоламинов и глюкокортикоидов и возрастание содержания других гормонов (тирокальцитонина, соматотропина, тироксина, инсулина).

Таким образом, оптимально выраженная стресс-реакция обеспечивает мобилизацию функционально-структурных возможностей всего организма для осуществления компенсаторной реакции на повреждение.

При чрезмерно выраженной и затянувшейся стресс-реакции резко возрастает концентрация в крови катехоламинов, что приводит к активации аденилатциклазы и фосфолипазы С, которые связаны с адренергическими и Ca^{2+}-мобилизующими рецепторами. Это является, в частности, причиной избыточного вхождения в кардиомиоцит Ca^{2+} и его освобождения из саркоплазматического ретикулума, уменьшения резервов гликогена и липотропного эффекта. Избыточное повреждающее липотропное влияние катехоламинов на мембраны сарколеммы и саркоплазматического аппарата кардиомиоцита ведет к нарушению работы Ca^{2+}- и Na^{+}-насосов. Накопление Ca^{2+} в межфибриллярных пространствах активирует миофибриллярные протеазы и митохондриальные фосфолипазы кардиомиоцита. Этот процесс в конечном счете осложняется необратимой контрактурой сократительного аппарата кардиомиоцита и его гибелью, нарушением проводящей и сократительной функции миокарда. Повреждающий эффект стресс-реакции возрастает при высокой концентрации в крови адреналина и вазопрессина, мобилизующих Ca^{2+}- и активирующих V_2 и α_2-рецепторы. Это является причиной коронароспазма и ухудшения кровоснабжения миокарда. Избыточная активация фосфолипаз, липаз и свободнорадикального окисления липидов ведет к фрагментации клеточных мембран и, в конечном счете, к их разрушению. Этим можно объяснить появление язв стрессорного происхождения в желудке и кишечнике.

Значение стресс-лимитирующих систем в осуществлении компенсаторной реакции. Повреждение клеточных мембран различных органов при чрезмерно выраженной и продолжительной стресс-реакции является ключевым звеном в патогенезе стрессорных заболеваний (ишемической болезни сердца, аритмий, гипертонической болезни, язвенных процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке и др.). Однако такой исход этих реакций бывает редко, так как повреждающие факторы среды, наряду со стресс-реализующей системой, приводят в действие механизмы стресс-лимитирующих систем, которые ограничивают степень выраженности стресс-реакции.

К наиболее изученным стресс-лимитирующим системам относятся: ГАМК-ергическая, бензодиазепиновая, опиоидергическая, серотонинергическая, простагландиновая и антиоксидантная.

1. *ГАМК-ергическая система* включает ГАМК-нейроны мозга и многочисленные ГАМК-рецепторы в мембране нервных клеток и клеток различных органов. В синаптических окончаниях аксонов ГАМК-ергических нейронов вырабатывается гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). ГАМК представляет собой медиатор, который вызывает постсинаптическое и пресинаптическое торможение. ГАМК приводит в действие $ГАМК_А$- и $ГАМК_В$-рецепторы. $ГАМК_А$-рецепторы локализованы в постсинаптической мембране нейронов. Они сопряжены с рядом расположенными бензодиазепиновыми, пик-

ротоксиновыми и барбитуратными рецепторами, а также с хлорными каналами (рис. 1.8). Возбуждение этих рецепторов агонистами приводит к от-

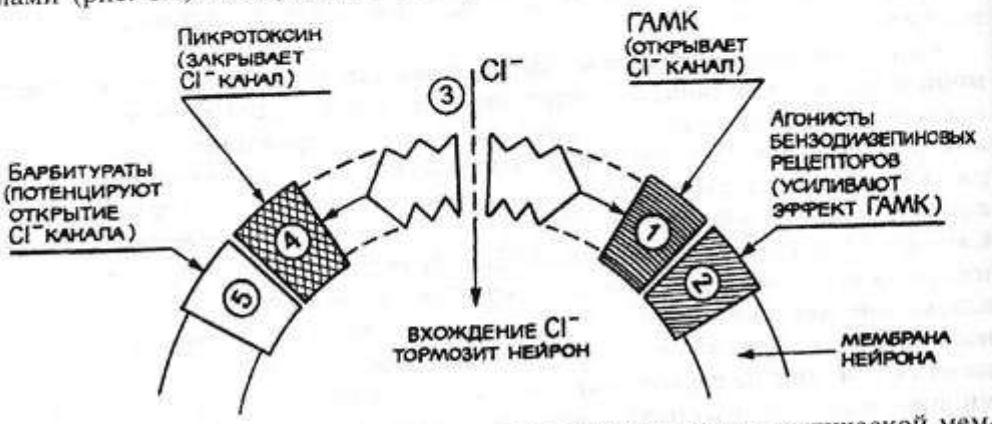


Рис. 1.8. Схема управления хлорным каналом постсинаптической мембраны нейрона.

1 — $ГАМК_A$-рецептор, 2 — бензодиазепиновый рецептор, 3 — хлорный канал, 4 — пикротоксиновый рецептор, 5 — барбитуратный рецептор.

крытию хлорного канала. Вхождение Cl^- под мембрану вызывает торможение нейрона, который теряет способность реагировать потенциалами действия на возбуждающие стимулы. $ГАМК_B$-рецепторы «встроены» в пресинаптическую мембрану нервных терминалей. При их активации ГАМК блокируется выработка возбуждающего медиатора управляющим нейроном. Схема влияния ГАМК на управляющий и управляемый нейроны представлена на рис. 1.9.

Помимо ГАМК-рецепторов в ЦНС, обнаружены периферические ГАМК-рецепторы в различных органах и тканях.

При возбуждении стресс-реализующей системы неизбежно приводятся в действие адренергические нейроны мозга, выделяющие норадреналин. Под влиянием норадреналина активируются ГАМК-нейроны, которые ограничивают активность стресс-реализующей системы. Кроме того, ГАМК в гипоталамусе и лимбической системе ограничивает активность «командных» нейронов, запускающих мультисистемный ответ организма на действие стрессора, угнетает выработку кортиколиберина и тем самым снижает активность гипофиз-адреналового звена стресс-реакции. Через периферические рецепторы эфферентных терминалей ГАМК уменьшает выделение норадреналина в периферических синапсах (рис. 1.10).

2. *Бензодиазепиновая система.* Бензодиазепиновые рецепторы сопряжены пространственно и функционально с $ГАМК_A$-рецепторами. Эндогенного лиганда этих рецепторов не обнаружено, а экзогенный лиганд (1, 4-бензодиазепин) потенцирует все ГАМК-эффекты и способствует открытию хлорных каналов мембраны. Поэтому через бензодиазепиновые рецепторы достигается ограничение стресс-реакции.

3. *Опиоидергическая система* представляет собой совокупность опиоидергических нейронов мозга, вырабатывающих опиоидные пептиды, и рецепторов этих пептидов. Рецепторы опиоидных пептидов обнаружены в мембранах клеток головного и спинного мозга, периферической нервной систе-

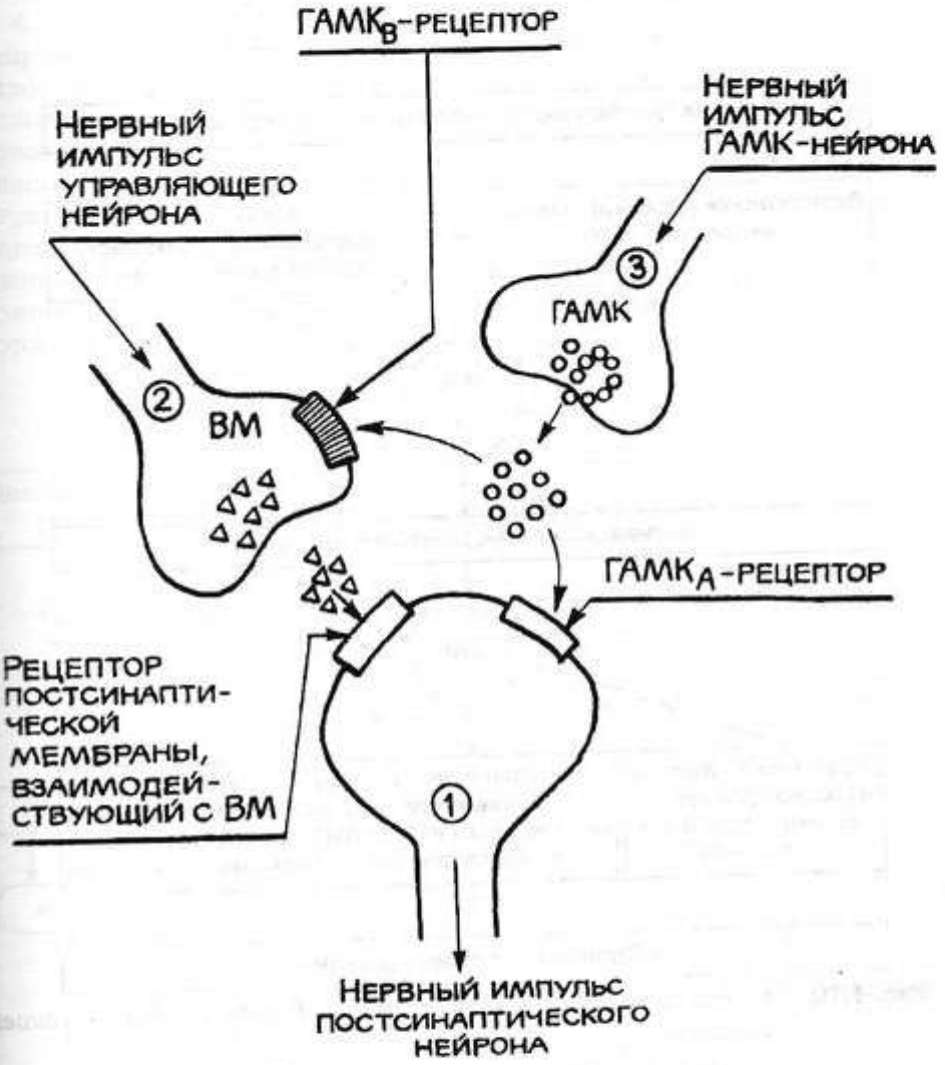


Рис. 1.9. Схема влияния ГАМК на управляющий и управляемый нейроны.
1 — управляемый нейрон, 2 — терминаль управляющего нейрона, 3 — терминаль ГАМК-нейрона, ВМ — возбуждающий медиатор.

мы, надпочечников, различных органов. Они расположены как на терминалях аксонов, так и на телах нейронов и их дендритах. На периферии опиатные рецепторы локализованы на терминалях аксонов, в синапсах и на мембране эффекторных клеток.

Во время стресс-реакции увеличивается синтез и выделение опиоидов (энкефалинов и эндорфинов) в различных отделах головного мозга. Кроме того, под влиянием кортиколиберина из передней доли гипофиза одновременно в эквимолярных количествах поступают в кровь кортикотропин и бета-эндорфин. Они синтезируются в одних и тех же клетках из одного и того же предшественника (полипептида проопиомеланокортина).

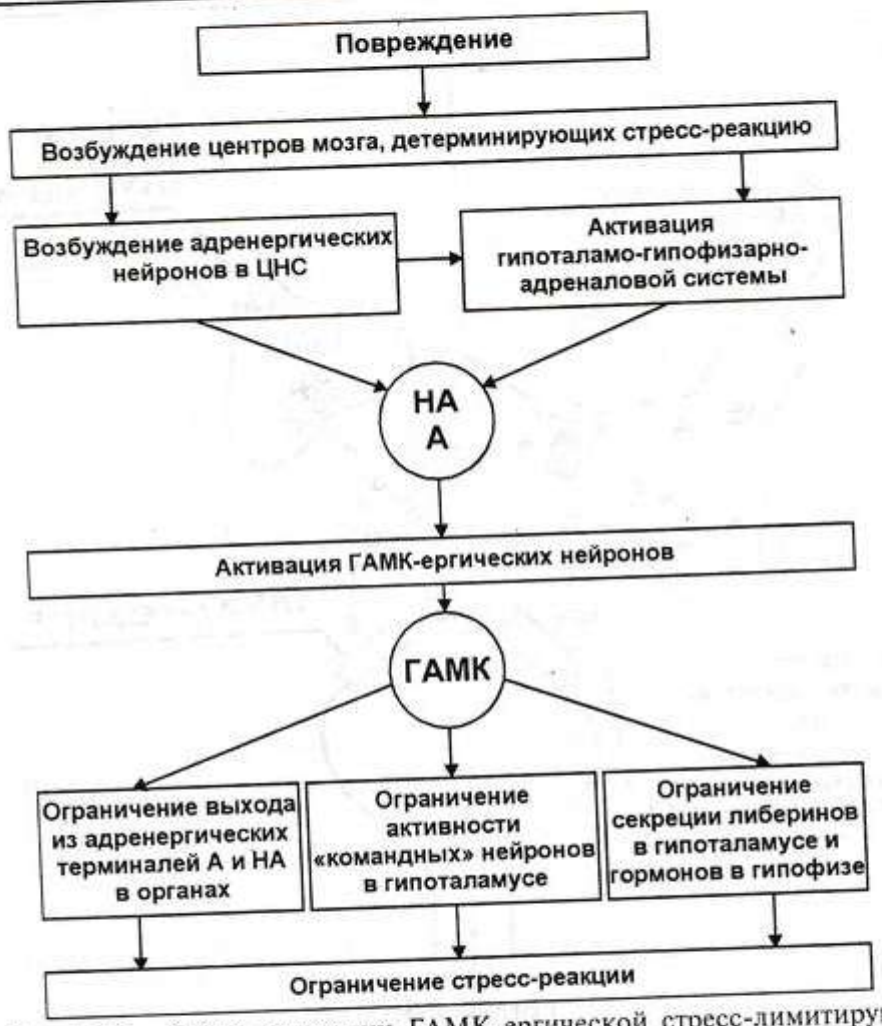


Рис. 1.10. Схема активации ГАМК-ергической стресс-лимитирующей системы.

А - адреналин, НА - норадреналин.

При осуществлении стресс-реакции из надпочечников одновременно выделяются в кровь катехоламины и энкефалины, так как они содержатся в одних и тех же хромаффинных везикулах. Выделение опиоидных пептидов в значительных количествах происходит лишь при выраженной стресс-реакции. Это приводит к ограничению выработки медиатора в адренергической системе. Так, по механизму обратной связи снижается выраженность стресс-реакции, и предотвращаются ее повреждающие эффекты.

Пресинаптические и постсинаптические тормозные эффекты опиоидных пептидов объясняются тем, что опиатные рецепторы связаны с ионными каналами. Так, опиоидные пептиды, связываясь с опиоидными рецепторами постсинаптической мембраны, приводят к открытию K^+-каналов и к увеличению выхода K^+ из клетки. Одновременно уменьшается и АМФ-зависимое поступление в клетку Ca^{2+}. В итоге развивается гиперполяризация и торможение клетки.

4. *Серотонинергическая система* включает в себя серотонинергические нейроны мозга, выделяющие серотонин, и серотонинергические рецепторы. Серотонинергические механизмы тесно связаны с опиоидергическими. Опиоидные пептиды вызывают синтез и выделение из серотонинергических нейронов серотонина в головном и спинном мозге. Обезболивающий эффект опиоидных пептидов в значительной степени опосредован серотонином. Серотонин угнетает межнейрональную передачу возбуждения и активность адренергических структур головного мозга. Все это обусловливает стресс-лимитирующий эффект, развивающийся по механизму обратной связи. Схема возникновения стресс-лимитирующих эффектов опиоидных пептидов и серотонина представлена на рис. 1.11.

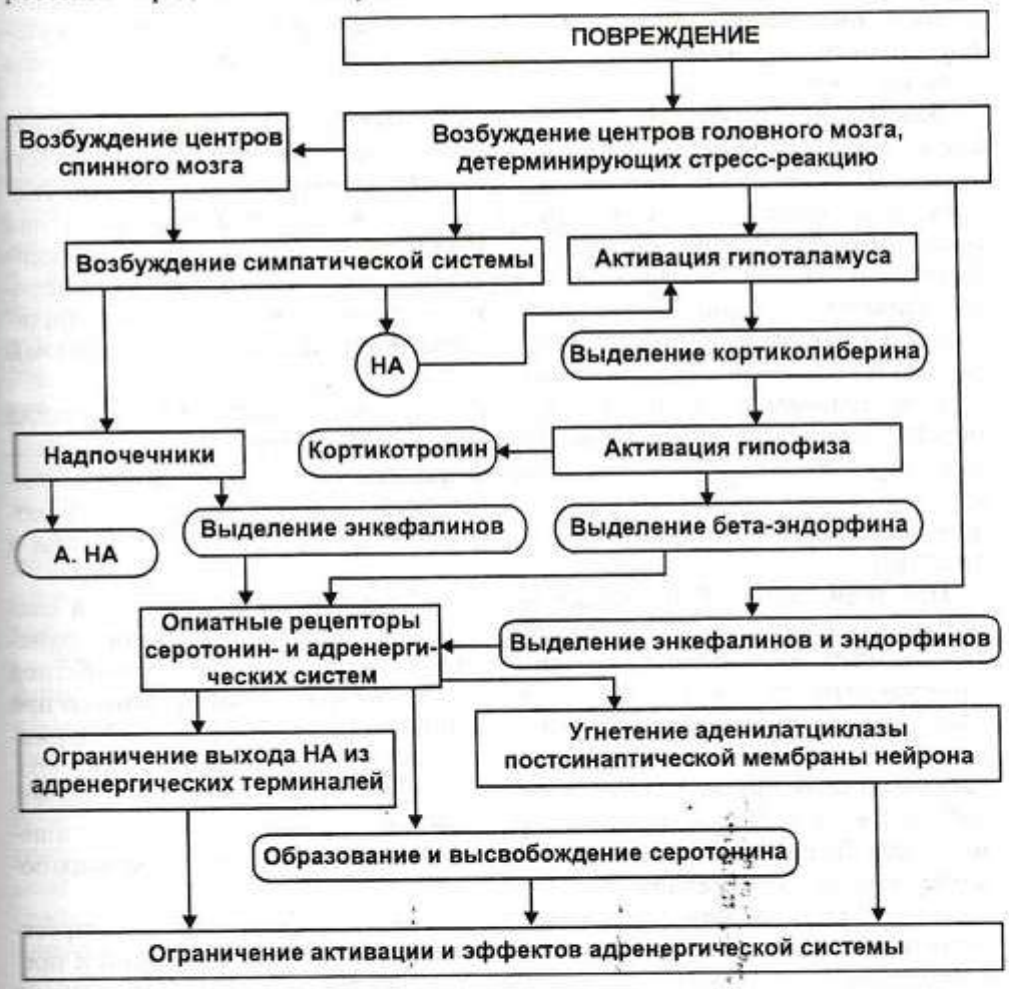


Рис. 1.11. Схема активации стресс-лимитирующих эффектов опиоидной и серотонинергической систем.

А - адреналин, НА - норадреналин.

5. *Простагландиновая система.* Стресс-гормоны и катехоламины, взаимодействуя с мембраной клеток исполнительных органов, активируют фосфолипиз, высвобождают арахидоновую кислоту и приводят к синтезу

простагландинов (группы Е и простациклина); их содержание в органе и крови возрастает. Эти простагландины угнетают выход норадреналина из терминалей симпатических нервов. Кроме того, они ингибируют аденилатциклазу, блокируя формирование вторичного посредника — цАМФ, и, в конечном счете, предотвращают повреждающий клетку эффект катехоламинов.

Следовательно, простагландиновая система представляет собой стресс-лимитирующую систему периферического действия.

6. *Антиоксидантная система* является совокупностью биологически активных веществ организма, устраняющих цитотоксический повреждающий эффект продуктов перекисного окисления липидов. К ее основным компонентам относятся антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, церулоплазмин и др.), осуществляющие роль «перехватчиков» свободных радикалов.

Важные антиоксидантные функции выполняет α-токоферол, взаимодействующий с первичными продуктами перекисного окисления липидов (супероксидом, гидродиоксидом, алкилдиоксидом, перекисью водорода, гидроксильным радикалом OH^-, гипогалоидами и др.). К антиоксидантной системе относят также группу мембраноактивных фенольных антиоксидантов, которые потенцируются донором протонов — аскорбиновой кислотой. Доказано, например, что комбинация аскорбиновой кислоты с убихинолом-10 значительно повышает его способность защищать липопротеиды низкой плотности от переокисления.

К ингибиторам активированных кислородных метаболитов относятся также мочевая кислота, убихинон, урацил, тиомочевина, гистидин, каротиноиды, альбумин, аланин, серин, валин, глицин, диметилсульфоксид. В антиоксидантной защите организма участвуют легкоокисляющиеся пептиды, имеющие в своем составе SH-содержащие аминокислоты (метионин, цистин и цистеин).

При нормальном функциональном состоянии стресс-реализующей системы у здоровых людей с повышением интенсивности перекисного окисления липидов соответственно возрастает и активность антиоксидантной системы. Это предотвращает повреждение клеточных мембран. Однако при ряде заболеваний, например, при ишемической болезни сердца содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов значительно возрастает, а активность антиоксидантной системы либо не увеличивается, либо снижается. Поэтому для защиты мембраны кардиомиоцитов при ишемической болезни необходимо применение антиоксидантов и мембраностабилизирующих препаратов.

Таким образом, взаимодействие стресс-реализующей системы со стресс-лимитирующими обеспечивает адаптивный характер стресс-реакции и предотвращает ее повреждающее влияние. Обе системы запускаются одним и тем же стресс-фактором. Но по мере развития стресс-реакции усиливается влияние стресс-лимитирующих систем, которые мобилизуются по механизму обратной связи в ответ на избыточное выделение медиаторов стресс-реализующей системы.

Специфические компенсаторные механизмы, обеспечивающие устранение структурно-функционального дефекта. На фоне функционального напряжения стресс-реализующей системы организма включаются и осуществляются

компенсаторные механизмы, деятельность которых направлена на устранение структурно-функционального дефекта, вызванного повреждающим фактором среды.

Функция структурных элементов поврежденной системы значительно отличается от их активности в интактном органе. Например, при развитии воспаления функции нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, тучных клеток и фибробластов в зоне повреждения претерпевают значительные изменения. Это происходит под влиянием сложного комплекса биологически активных веществ, выделяемых перечисленными клетками.

Так, под влиянием продуктов распада тканей, ауто- и ксеноантигенов, иммунных комплексов происходит активация полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов, макрофагов и тучных клеток в ране, что является причиной дегрануляции и распада нейтрофилов, секреции биологически активных веществ моноцитами, макрофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. В итоге происходит выделение протеинкиназ, вызывающих дальнейшую активацию тучных клеток и комплемента, фактора активации тромбоцитов, приводящего к их агрегации, интерлейкинов 1, 6 и 8, интерферонов α и β, фактора некроза опухоли α, простагландинов, лейкотриенов, колониестимулирующих факторов, нейтрофилокинов, которые в совокупности обусловливают активацию нейтрофилов и моноцитов/макрофагов, мигрирующих из крови в зону воспаления, вызывают активацию фибробластов, лимфоцитов Т и В. Фибробласты осуществляют миграцию, взаимную ориентацию, межклеточное взаимодействие, синтез гликозаминогликанов и дифференцировку, обеспечивая репаративный процесс в месте повреждения тканей, а Т- и В-лимфоциты принимают участие в иммунном ответе, поддерживают процесс репарации.

Тучные клетки выделяют гистамин, серотонин, кинины и фактор активации тромбоцитов, а тромбоциты — гистамин и кинины, что ведет к повышению проницаемости капилляров и венул, способствует миграции и накоплению в ране полиморфноядерных лейкоцитов.

Эффективность участия лейкоцитов (нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов) в компенсации структурно-функционального дефекта, возникающего при повреждении, в большой степени связана с функциональным напряжением стресс-реализующей системы. Так, во время стресс-реакции из тимуса в костный мозг происходит миграция Т-лимфоцитов с фенотипом Lyt = 1^+2^+. Они вместе с макрофагами активируют костно-мозговое кроветворение, вырабатывая широкий спектр макромолекул (цитокинов) — колониестимулирующие факторы (колониестимулирующий фактор гранулоцитов, колониестимулирующий фактор моноцитов, колониестимулирующий фактор макрофагов), интерлейкин-1, интерлейкин-3, макрофагактивирующий фактор, фактор некроза опухоли. Цитокины активизируют функции нейтрофилов и макрофагов, усиливают их адгезивность, хемотаксическую, ферментативную и антибактериальную активность.

Компенсаторное значение воспалительной реакции в значительной степени связано с активностью стресс-лимитирующей системы. Так, после введения в организм метаболита ГАМК гамма-оксибутирата в очаге воспаления уменьшается реакция микроциркуляторного русла (ослабляется гиперемия, снижается экссудация, уменьшается отек), снижается плотность

макрофагальной инфильтрации, подавляется пролиферация фибробластов, но усиливается их дифференцировка. Эти данные свидетельствуют о возможности направленной регуляции компенсаторных процессов.

Благоприятному исходу репаративных процессов в поврежденном органе способствует перераспределение активности между функционально взаимосвязанными органами, при котором объем нагрузки на неповрежденный орган уменьшается. Например, при ранении нижней конечности человек непроизвольно старается ее предельно разгрузить, осуществляя передвижение за счет использования неповрежденной ноги, с помощью рук и подсобных средств. Схематично этот механизм может быть представлен следующим образом.

Неизбежное при повреждении тканей раздражение болевых рецепторов приводит к импульсации по обеим восходящим ноцицептивным системам — латеральной и медиальной. Первая доставляет в соматосенсорную кору информацию о локализации и характере повреждения, вторая обеспечивает длительное поступление болевых импульсов в таламус и лимбические структуры, обусловливая устойчивые (труднотормозимые) субъективнонеприятные болевые ощущения.

В ответ на афферентную болевую импульсацию рефлекторно (через вентральный и латеральный кортикоспинальные пути, руброспинальный и ретикулоспинальный пути) осуществляется перераспределение активности между моторными центрами спинного мозга. Кортикоспинальные и руброспинальные эфферентные влияния обеспечивают срочное и избирательное включение тех пулов мотонейронов, которые приводят в действие мышцы нетравмированной конечности. Ретикулоспинальные влияния обусловливают длительное тоническое перераспределение активности и изменение межцентральной координации других центров спинного мозга. В конечном счете обеспечивается способность человека к передвижению в новых условиях функционирования нейромоторной сферы. По мере устранения повреждения и уменьшения афферентной болевой импульсации больной стремится постепенно увеличивать нагрузку на раненую конечность, происходит перераспределение активности между моторными центрами спинного мозга, соответствующее физиологическому, что ускоряет выздоровление.

1.3. Стадии компенсаторного процесса

Компенсаторный процесс — это динамика компенсаторной реакции во времени. В течении компенсаторного процесса выделяют четыре стадии.

В первую стадию осуществляется срочная компенсация структурно-функционального дефекта, вызванного повреждающим фактором. В эту стадию организм осуществляет перераспределение функциональной активности между системами. Если имело место повреждение сосудов, сопровождающееся кровотечением, то запускается механизм гемостаза. Одновременно включаются специфические нейрогуморальные механизмы, обеспечивающие в срочном порядке усиление активности органов, направленной на компенсацию функционального дефекта, вызванного циркуляторной гипоксией. Однако включение механизмов срочной компенсации не обеспечивает полное устранение возникшего функционального дефекта. Например, после удаления правой почки возникает компенсаторная гиперфункция ле-

вой почки за счет включения в процесс функционирования всех ее нефронов, но объем ее экскретерной функции в течение нескольких дней остается ниже исходного объема суммарной экскреции, присущего двум почкам.

Стадия срочной компенсации осуществляется на фоне катаболической фазы стресс-реакции, мобилизующей функциональные возможности всего организма. Вызванные повреждающим фактором боль и эмоционально-психическое напряжение приводят к нарастанию в крови концентрации катаболических гормонов (кортикотропина, кортикостероидов, катехоламинов, глюкагона), мобилизующих структурные и энергетические ресурсы организма.

Вторая стадия является переходной. К функционирующим механизмам срочной компенсации подключаются механизмы долговременной компенсации. В клетках различных органов, осуществляющих компенсацию функционального дефекта, происходит синтез нуклеиновых кислот и белков, возрастает масса митохондрий и количество полирибосом. Гиперфункция участвующих в компенсаторном процессе органов через механизм сопряжения функции и генетического аппарата клетки приводит к компенсаторной гипертрофии, которая лежит в основе долгосрочной компенсации. Этому процессу способствует проявление анаболической фазы стресс-реакции, которая характеризуется снижением концентрации в крови катаболических гормонов — кортикостероидов и катехоламинов и возрастанием содержания анаболических — тирокальцитонина, соматотропина, трийодтиронина, тетрайодтиронина и инсулина. Ограничение выработки катаболических гормонов обусловлено включением стресс-лимитирующих систем. В эту стадию происходит восстановление количества эритроцитов после кровопотери за счет усиления эритропоэза, а также другие репаративные процессы, направленные на устранение структурно-функционального дефекта (например, при ранении мягких тканей), усиливается обновление и синтез новых структур в различных органах, участвующих в компенсаторном процессе.

В третью стадию (устойчивой, долговременной компенсации) достигается устранение структурно-функциональных нарушений. Поврежденная система обретает способность выполнять свои функции. В основе долговременной компенсации нарушенных функций лежат структурные изменения клеток различных органов, мобилизованных межсистемными механизмами стресс-реакции. Однако полного восстановления исходного морфо-функционального состояния органа после значительного повреждения не происходит из-за развития заместительных рубцов после инфаркта миокарда, кровоизлияния в мозг, заживления ран мягких тканей и др.

Четвертая стадия — стадия функциональной недостаточности. В эту стадию состояние компенсации нарушенных функций переходит в состояние декомпенсации. Примером может служить декомпенсация сердечной деятельности после избыточной компенсаторной гипертрофии миокарда. Избыточная компенсаторная гипертрофия является следствием большого первоначального функционального дефекта, обусловливающего чрезмерно выраженную гиперфункцию клеток органов, компенсирующих этот дефект (например, гиперфункция левого желудочка при недостаточности двустворчатого клапана). Имеется ряд причин функциональной недостаточности миокарда. Одна из них — относительное уменьшение суммарной массы мембранных структур (особенно митохондриальных), обеспечивающих миоцит энергией и осуществляющих ионный транспорт. Это приводит к

нарушению ресинтеза макроэргических соединений и механизма возбуждения кардиомиоцита. В итоге, при функциональном напряжении организма, вызывающем увеличение нагрузки на миокард, происходит «срыв» компенсации. Следующая причина — преждевременное «изнашивание» и гибель миоцитов, работающих с постоянной перегрузкой (например, при наличии значительного порока клапанов). Процессы преждевременного «изнашивания» развиваются не только в клетках исполнительного органа, но и в структурных элементах нервной и эндокринной систем. В основе этих процессов лежит снижение синтеза нуклеиновых кислот и белков, что ведет к гибели клеток и склерозу органа.

Функциональная недостаточность развивается постепенно. Возникновению декомпенсации противостоят межсистемные адаптивные перестройки в организме. Так, например, при повреждении миокарда различного генеза, с одной стороны, тормозится основной обмен и двигательная активность организма, а с другой — усиливается эритропоэз, увеличивается кислородная емкость крови и способность тканей полнее поглощать кислород из крови.

Подводя итог сказанному, необходимо подчеркнуть следующие особенности компенсаторного процесса, осуществляющегося в условиях целостного организма. Благодаря включению межсистемных механизмов стресс-реализующей системы, компенсаторные реакции, возникающие в ответ на повреждение в клетке, органе и физиологической системе, интегрируются в единый многокомпонентный ответ на организменном уровне.

Общие адаптивные реакции организма имеют различный диапазон резервных возможностей в зависимости от того, находится ли организм в стационарном состоянии или подвергается стрессорному воздействию. Формирование стресс-реакции сопровождается значительным расширением адаптивных возможностей организма по отношению к действию любых, в том числе и повреждающих, факторов среды. Компенсаторные реакции в стационарном состоянии организма отсутствуют, их формирование начинается после повреждения структур и нарушения функций в организме. Диапазон возможных компенсаторных реакций организма, являющихся частным вариантом общих адаптивных реакций, находится в определенной зависимости от резервных возможностей адаптации организма вообще. Так, в стационарном состоянии для организма характерен небольшой диапазон адаптивных реакций (рис. 1.12, А), а реакции компенсации отсутствуют (рис. 1.12, Б), поскольку отсутствует повреждение. Действие повреждающего фактора вызывает существенное увеличение диапазона адаптивных реакций вообще, что характерно для стресса, и одновременно мобилизацию резервных возможностей для формирования внутри- и межсистемных реакций компенсации нарушенных или утраченных функций. Таким образом, первой фазой приспособления после повреждения организма является формирование неспецифических общих адаптивных реакций типа стресса, увеличивающих диапазон приспособления, и развитие реакций компенсации нарушенных функций. Во вторую фазу происходит постепенное уменьшение выраженности и проявлений общих неспецифических адаптивных реакций (стресс-реакция) вследствие максимальной мобилизации морфо-функциональных резервов для обеспечения внутри- и межсистемной компенсаторной реакции. Эта фаза, следовательно, сочетает стойкую ком-

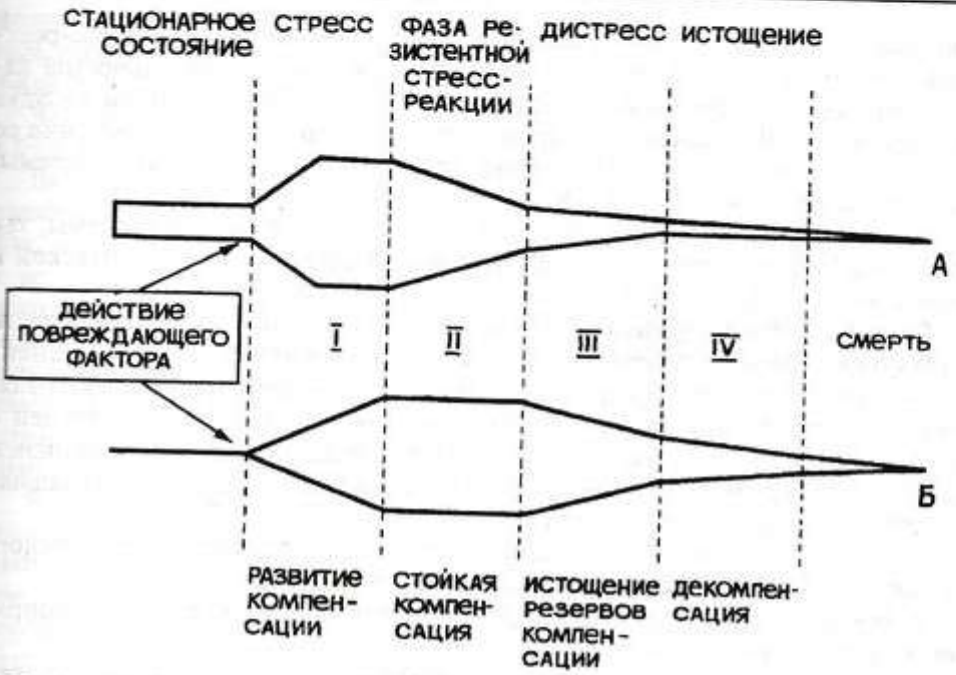


Рис. 1.12. Стадии соотношения диапазона общих адаптивных реакций (А) и их частного варианта — реакций компенсации (Б) — при действии на организм повреждающих факторов.

пенсацию и уменьшение выраженности стресс-реакции, хотя диапазон общих адаптивных реакций остается еще высоким. В третью фазу начинается истощение резервов общей неспецифической адаптации организма, диапазон адаптивных возможностей организма существенно сужается. Сокращение возможностей компенсации внутри- и межсистемных механизмов нарушенных функций ведет к процессу декомпенсации. Дальнейшее сужение диапазона адаптации и нарастание процесса декомпенсации функций организма (четвертая фаза) несовместимо с жизнью.

Таким образом, в первую, третью и четвертую фазы реакций организма на действие повреждающего фактора имеет место прямая зависимость между диапазоном резервов общих неспецифических реакций адаптации и компенсаторных реакций организма, во вторую фазу проявляется обратная зависимость, когда мобилизация резервов приспособления для поддержания стойкой компенсации нарушенных или утраченных функций уменьшает диапазон проявления общих неспецифических адаптивных реакций организма. Одновременно суживаются рамки возможных приспособительных реакций к действию других неблагоприятных факторов среды.

На фоне неспецифической активации метаболизма и деятельности различных систем организма осуществляются специфические компенсаторные реакции разных уровней, направленные на устранение структурно-функционального дефекта, вызванного повреждением. Приспособительный эффект этих реакций в большой степени зависит от функционального напряжения стресс-реализующей системы. При ее функциональной недостаточности возникают условия для неблагоприятного течения и исхода компенсаторного процесса. Например, воспалительная реакция в ране может принять вялое затяжное тече-

ние, осложниться флегмоной и сепсисом. Чрезмерно выраженная стресс-реакция приводит к повреждению различных органов и систем (ишемической патологии миокарда, аритмиям, гипертензии, язвенным повреждениям желудка и кишечника). Но поскольку повреждающий фактор среды одновременно со стресс-реализующей системой возбуждает и стресс-лимитирующие системы, неблагоприятный исход стресс-реакции случается редко.

Как функциональная недостаточность стресс-реализующей системы, так и ее чрезмерное напряжение требуют гормональной, фармакологической и физиотерапевтической коррекции.

Способы оценки нарушений физиологических функций. Для возможности управления компенсаторной реакцией необходимо определить степень выраженности и скомпенсированности нарушения функций. Так как механизм осуществления компенсаторных реакций на повреждение сходен с механизмами других адаптивно-приспособительных реакций организма, характеристику функциональных нарушений можно определить, применяя следующие методические подходы:

1) измерение количественных характеристик активности поврежденного органа или системы в состоянии относительного покоя;

2) оценку активности других органов и систем, функционально сопряженных с поврежденными;

3) определение функционального резерва исследуемых органов и систем в условиях дозированной нагрузки на них;

4) измерение концентрации в крови адаптивных гормонов и медиаторов стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем.

Для получения точных и воспроизводимых измерений параметров исследуемых функций необходима стандартизация условий обследования человека и применяемых методов.

Определяемая при исследовании величина физиологического показателя зависит как от истинной его величины, так и от ряда погрешностей, вносимых прибором и медперсоналом. Эти ошибки называют *«аналитическими вариациями»*. Поскольку истинное значение показателя у одного и того же человека может меняться в связи с биологическими ритмами, погодными и другими факторами, то для обозначения таких изменений введен термин *«внутрииндивидуальные вариации»*. Различия показателя, выявленные у людей, находящихся в одинаковых условиях, называют *«межиндивидуальными вариациями»*. Они связаны с генетическими и фенотипическими конституционными различиями, обусловлены *«правилом исходного состояния»*. Совокупность же всех ошибок и колебаний параметра определяет *«суммарную вариабельность»*.

Для получения информации о степени нарушения функций организма и их резервов применяют функциональные пробы. При выполнении большинства из них человеку дается дозированная нагрузка и регистрируется ответная реакция на нее органа, системы или организма в целом. Сопоставление параметров функций в покое и при нагрузке позволяет получить информацию не только о скрытых (скомпенсированных) нарушениях, но и о функциональных резервах. Например, для исследования состояния сердечно-сосудистой системы наиболее часто используются функциональные пробы с дозированной мышечной нагрузкой (велоэргометрическая проба вошла в число необходимых диагностических процедур такого рода). Для оценки

функциональных резервов физиологических систем применимы нагрузочные пробы Мартинэ, Гарвардский степ-тест, тест Купера и др. («Основы физиологии человека», том 2).

Чем больше сумма резервных возможностей физиологических систем, тем в большей мере выражен компенсаторный потенциал организма.

Важным критерием состояния адаптивного потенциала систем организма является время восстановления исходного значения исследуемого показателя. Так, если после 20 приседаний в течение 30 с пульс у человека возвращается к исходной частоте в течение одной минуты, способность восстановления исходного состояния возмущенной нагрузкой сердечно-сосудистой системы можно оценить как хорошую, если в течение 2-х минут — как удовлетворительную, если же в течение 3-х и более минут — как плохую. Нередко применяются пробы с такими воздействиями, как изменение положения тела в пространстве, изменение газового состава вдыхаемого воздуха, введение медикаментозных препаратов, локальное термическое раздражение.

К числу наиболее важных требований, предъявляемых к функциональным пробам, относятся надежность и валидность. Надежность — возможность выполнения пробы с удовлетворительной точностью специалистом средней квалификации. Это присуще тем достаточно простым пробам, которые мало зависят от окружающих условий. Наиболее надежные пробы, отражающие состояние или величину резервов функций, признают эталонными (стандартными или референтными). Валидность — соответствие пробы своему назначению. Если вводится новая проба, то ее валидность оценивается путем сопоставления результатов, полученных при ее выполнении с данными, полученными при использовании эталонных проб.

Для правильной оценки результатов применения пробы в различных лабораториях она стандартизируется по величине, времени и скорости нарастания и спада, частоте воздействия.

При оценке результатов выполнения пробы необходимо сопоставление характеристик применяемой нагрузки с характером сдвигов исследуемых функций. Это дает ценную информацию о состоянии регуляторных систем организма. Например, если величина велоэргометрической нагрузки, выполняемой испытуемым, возрастает, а затем уменьшается по синусоиде, и параллельно по такой же синусоиде изменяется у него частота сердечных сокращений, это свидетельствует о хорошем состоянии и больших функциональных возможностях системы, регулирующей сердце. Однако при велоэргометрической пробе может наблюдаться запаздывание нарастания частоты сердечных сокращений относительно скорости увеличения нагрузки. Так, на одноступенчатое возрастание велоэргометрической нагрузки организм может отвечать постепенным нарастанием частоты сердечных сокращений до определенного уровня, что свидетельствует об относительной надежности механизмов регуляции функции сердца. Если же в ответ на то же воздействие имеет место волнообразное нарастание частоты сердечных сокращений, то это указывает на значительное снижение резервных возможностей механизмов регуляции.

Чтобы осуществить количественную оценку состояния механизма регуляции исследуемой функции, измеряют количество волн (пересечений базисной линии), «площадь регулирования» и время регулирования (от начала пробы до возврата к исходному значению регистрируемого показателя). Для того, чтобы определить, насколько регистрируемые показатели отличаются

от их нормальных значений, учитывают пол и возраст человека, а в ряде случаев — площадь поверхности тела; соотношение жировой и мышечной составляющих массы тела; объемы крови, вне- и внутриклеточной жидкости; колебания величины показателей, связанные с биоритмами, приемом пищи, уровнем нервно-мышечной и нервно-психической активности человека, влиянием доминирующих экологических и социальных факторов.

При выявлении патологических отклонений показателя ориентируются не только на его средние значения, но и на диапазон возможных колебаний у здоровых людей. О целесообразности этого свидетельствует такой пример. Содержание лейкоцитов в крови здоровых людей составляет $(6{,}8 \pm 0{,}6) \cdot 10^9$/л, а диапазон колебаний — от 3,0 до $9{,}5 \cdot 10^9$/л. Однако при однократном применении даже вполне референтной пробы существует опасность ошибочного заключения об отсутствии или наличии нарушения функции. Причина этого состоит в следующем.

Если результаты измерения физиологических показателей у здоровых и больных людей представить в форме двух распределений (графически), то заключение о наличии или отсутствии отклонения исследуемого показателя от нормы зависит от места нахождения разделительной точки, отграничивающей его нормальные значения от патологических. В зависимости от целей исследования (диспансеризация, скрининговое или клиническое обследование), эта точка может в известных пределах смещаться по горизонтальной оси. Ее сдвиг влево приводит к гипердиагностике, а смещение вправо — к гиподиагностике. Это демонстрирует рис. 1.13, который отражает резуль-

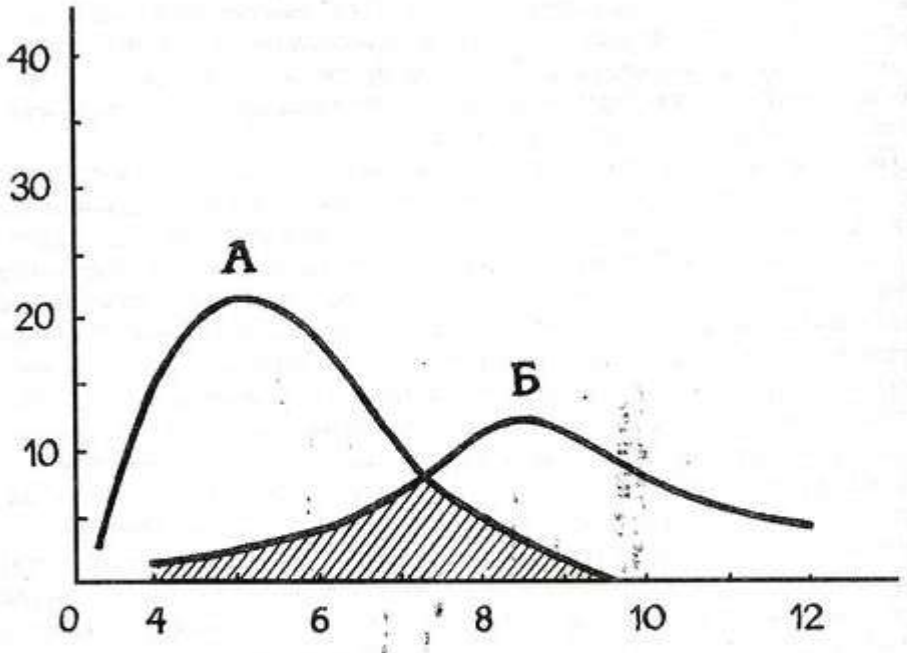


Рис. 1.13. Кривые распределения показателей содержания глюкозы в крови у здоровых и больных диабетом.

По горизонтали — концентрация глюкозы в крови через час после пробного завтрака в ммоль/л. По вертикали — процент людей с определенной концентрацией глюкозы. Кривая А — распределение здоровых людей по величине концентрации глюкозы в крови, кривая Б — то же у больных диабетом.

таты выполнения функциональной пробы с сахарной нагрузкой у здоровых и больных диабетом людей. На нем представлены кривые распределения содержания глюкозы в венозной крови, взятой через час после стандартного завтрака. Видно, что сравниваемые распределения на определенной площади (она заштрихована) перекрываются. Соотношение чувствительности и специфичности пробы могут изменяться в зависимости от положения разделительной точки. Если всех исследованных людей, у которых через час после пробного завтрака содержание глюкозы в крови было выше 5,55 ммоль/л считать больными диабетом, то чувствительность метода составляет 98%, а специфичность — 48%. Если же больными считать лиц с содержанием глюкозы выше 8,88 ммоль/л, то чувствительность пробы снижается до 55%, а ее специфичность возрастает до 98%.

Поскольку в компенсаторной реакции в ответ на повреждения участвуют многие органы и системы, при обследовании пациента возникает необходимость измерения сдвигов большего числа показателей. Для оценки диагностической значимости отклонений показателей физиологических функций от нормы учитывают не только абсолютную и относительную величину их сдвигов, но и роль исследуемой функции в поддержании гомеостаза организма. Жесткие гомеостатические контакты имеют большую диагностическую значимость уже при изменении их величин даже на 3–5%, для других показателей значимой становится лишь величина отклонения на десятки и даже сотни процентов. В этом можно убедиться при анализе состояния кардиореспираторной системы у пациента при использовании велоэргометрической пробы мощностью 200 Вт, у которого были получены следующие данные.

Исследуемый показатель	Величина показателя до нагрузки	Величина показателя при нагрузке	Процент изменения показателя
Потребление O_2 (мл за мин.)	250	2100	740
Содержание Hb O_2 (%)	96	95	1
Напряжение O_2 в артериальной крови (мм рт. ст.)	95	93	2
МОД (л/мин.)	6	48	700
Частота пульса (число ударов в мин.)	62	180	190
Систолическое АД (мм рт. ст.)	120	170	42
Диастолическое АД (мм рт. ст.)	80	70	14

Из анализа приведенных величин следует, что физическая нагрузка вызывает мощное возбуждающее воздействие на механизмы поддержания насыщения крови кислородом. Об этом свидетельствует увеличение потребления испытуемым кислорода на 740%. Но усиленное поглощение тканями кислорода не привело к значительному изменению содержания оксигемоглобина и напряжения кислорода в артериальной крови. Их уровень изменился лишь на 1–2%. Такая устойчивость показателей свидетельствует о том, что они относятся к числу жестких констант. Систолическое кровяное давление, частота пульса и минутный объем дыхания возросли соответственно на 42, 190 и 700%. Эти показатели изменились ради поддержания оптимального напряжения кислорода в артериальной крови и обеспечения постоянного уровня кислородного обеспечения тканей. К жестким гомео-

статическим константам следует отнести осмотическое давление плазмы крови, межклеточной и внутриклеточной жидкости, содержание натрия в этих средах, напряжение кислорода в артериальной крови, содержание свободного кальция, pH, содержание эритроцитов в крови и др.

Так как организм представляет собой единую систему, части которой находятся в постоянном и многостороннем взаимодействии, то при оценке диагностической значимости обнаруженных сдвигов разных показателей какой-либо физиологической системы организма учитывают их соотношение. Например, соотношение (процент) юных и зрелых нейтрофилов в формуле белой крови, различных субпопуляций лимфоцитов в иммунограмме более информативно для оценки остроты воспалительного процесса, иммунодефицита, чем их общее содержание в 1 мкл крови.

По той же причине для оценки степени выраженности межсистемных нарушений определяют интегральные показатели, которые отражают активность многих органов и систем. Примером такого показателя является максимальное потребление кислорода организмом человека. Величина этого показателя зависит от суммарных функциональных возможностей органов дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

При анализе причин отклонения определенного показателя от нормы следует учитывать, что оно может быть следствием нарушений функции различных систем. Например, одышка наблюдается при недостатке кислорода во вдыхаемом воздухе, обструкции бронхов, несоответствии уровня легочной вентиляции величине легочного кровотока, гипертермии, сдвигах pH крови и т. д.

Таким образом, для надежной оценки нарушения физиологических функций необходимо измерять их показатели не только в покое, но и на фоне разнообразных функциональных нагрузок, мобилизующих активность как поврежденных, так и компенсирующих ее нарушенные функции систем. Это позволяет выявить не только «скрытые» нарушения, но и функциональные резервы, свидетельствующие о величине адаптивного потенциала исследуемых систем организма. Наиболее информативными в плане выявления нарушений в деятельности межсистемных механизмов компенсации функций являются сдвиги жестких гомеостатических констант.

Пути коррекции активности компенсаторных механизмов. Многокомпонентный характер системы, лежащей в основе адаптивно-компенсаторной реакции организма на повреждение, предполагает многообразие способов коррекции активности механизмов этой реакции.

1. *Назначение препаратов общеукрепляющего действия.* Эффективным средством повышения функциональных возможностей организма являются адаптогены (препараты корня женьшеня, китайского лимонника, элеутерококка, родиолы розовой, заманихи, стеркулии и левзеи). Их многократное применение увеличивает работоспособность, снимает утомление и повышает неспецифическую устойчивость организма к неблагоприятным факторам среды (охлаждению, перегреванию, гипоксии и др.).

2. *Применение витаминов.* Свойственное стресс-реакции резкое возрастание интенсивности метаболических процессов увеличивает потребность организма в энергетических и пластических ресурсах, в различных витаминах. Назначение последних существенно повышает адаптивный потенциал организма. Так как дефицит витамина С, тиамина, пиридоксина, ретинола и

токоферола приводит к нарушению реакции клеточного и гуморального иммунитета, подавлению пролиферативного ответа Т-клеток на митогены, то витаминотерапия значительно нормализует активность иммунной системы. Это, в частности, выражается в усилении поглотительной и переваривающей способности лейкоцитов и повышении антимикробной устойчивости кожи.

3. *Назначение препаратов адаптивных гормонов.* Недостаточное функциональное напряжение стресс-реализующей системы обусловливает вялое и затяжное течение компенсаторных процессов. Поэтому возникает необходимость в применении препаратов кортикотропина, соматотропина и кортикостероидов.

4. *Применение препаратов посредников и метаболитов стресс-лимитирующих систем.* Чтобы избежать повреждающего эффекта чрезмерного напряжения стресс-реализующей системы, необходимо назначение препаратов, усиливающих активность ГАМК-ергических механизмов (вельпората натрия), бензодиазепиновых рецепторов (фенозепама), серотонинергической системы (серотонина, адипината), опиоидергических механизмов (даларгина), простагландиновой системы (простагландинов) и антиоксидантной системы (альфа-токоферола, аскорбиновой кислоты, дибинола, эмоксипина, реаферона и др.).

5. *Применение препаратов тимуса.* При затянувшейся иммунодепрессии на фоне стресс-реакции, а также в случае опасности гнойно-септических осложнений воспалительного процесса показано проведение иммунокорригирующей терапии. За последние годы нашли распространение в клинике препараты, полученные из тимуса (тимозин, тимопоэтин, тиморин и тималин). Они оказывают нормализующее влияние на Т-систему иммунитета и усиливают продукцию интерлейкина-2.

Курсовое применение препарата вилочковой железы тималина при лечении механических и ожоговых травм приводит к улучшению большинства показателей клеточного и гуморального иммунитета, снижению уровня кортизола, повышению концентрации инсулина в крови, ускорению репаративных процессов в ране и к быстрой ее эпителизации.

6. *Применение дозированно возрастающих стрессирующих факторов.* В эксперименте и в клинике показана высокая эффективность применения дозированной периодической высотной гипоксии, создаваемой с помощью барокамеры, в развитии антистрессовой устойчивости организма животных и человека. Дозированная гипоксия оказывает мягкое стрессорное воздействие на организм. Адаптация последнего к повторяющимся воздействиям этого фактора вызывает значительное усиление активности стресс-лимитирующих систем, что способствует формированию системных структурных изменений, лежащих в основе долговременной компенсации разных форм гипоксии (циркуляторной, гипоксической и др.). Так, в ответ на периодическую гипоксию, воспроизводимую у пациента в барокамере, увеличивается синтез РНК и белка в кардиомиоцитах, коронарных сосудах и в телах симпатических нейронов, регулирующих работу сердца, в ткани легких и клетках-предшественницах эритроцитов в костном мозге. В итоге у пациента происходит умеренная гипертрофия миокарда, увеличение емкости коронарного русла, увеличение количества участвующих в газообмене альвеол и развивается заметная полицитемия.

Важным эффектом адаптации к дозированной периодической гипоксии является некоторое уменьшение в иммунокомпетентных органах Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов. Это обусловливает ослабление иммунных реакций, опосредуемых Т-лимфоцитами, и усиление гуморального иммунного ответа, характеризуемого увеличением антител-образующих клеток и антител в крови. Аналогичный эффект стимуляции адаптивно-компенсаторных механизмов может быть получен при закаливании организма и дозированно-возрастающих нагрузках на нервно-мышечную систему.

7. *Применение способов электростимуляции, вызывающих выделение опиоидных пептидов.* С глубокой древности при лечении нарушений различных функций применяются методы корпоральной акупунктуры и аурикулопунктуры. Акупунктурное воздействие можно рассматривать как кратковременное неповреждающее функции организма человека стрессорное раздражение биологически активных точек, так как оно вызывает увеличение концентрации опиоидных пептидов в крови и спинномозговой жидкости, а также повышение болевого порога. Воздействие на биологически активные точки вызывает и другие эффекты, свойственные стресс-реакции.

Широкое применение в клинике получил метод транскраниальной электростимуляции. Он вызывает выход из эндогенных депо мозга опиоидных пептидов. Они взаимодействуют не только с опиоидными рецепторами мозга, но и различных органов, так как их концентрация в крови после сеанса транскраниальной электростимуляции значительно возрастает. Эндогенные опиоидные пептиды не только ослабляют стрессовое состояние, они стимулируют репаративные процессы и регенерацию, оказывают кардиопротекторный и иммунокорригирующий эффекты при иммунодефицитах.

8. *Использование сопряженной электростимуляции.* Метод сопряженной электростимуляции позволяет оказывать относительно направленное влияние на механизмы, осуществляющие компенсацию структурно-функциональных нарушений в определенных органах и системах. Он заключается в многократной стимуляции через определенные временные интервалы нарушенных и функционально с ними связанных интактных структур организма. Применение такой электростимуляции для лечения постинсультных сенсорно-двигательных нарушений значительно ускоряет и повышает качество реабилитации больных. Использование этого метода при лечении травматических повреждений периферических нервов ускоряет их регенерацию в 4–5 раз.

9. *Назначение специальной диеты.* Эффективному осуществлению адаптивно-компенсаторных процессов способствует включение в пищевой рацион продуктов, содержащих биологически полноценные белки, витамины, антиоксиданты и микроэлементы.

Таким образом, течение адаптивно-компенсаторных процессов может быть оптимизировано различными способами. Мобилизующий эффект стресс-реакции может быть усилен путем применения препаратов кортикотропина, кортикостероидов и др. Для профилактики и лечения повреждающего эффекта стресс-реакции применяются препараты медиаторов и метаболитов стресс-лимитирующих систем.

Глава 2. Механизмы компенсации нарушенных функций нервной системы*

Экспериментальные работы и клинические наблюдения свидетельствуют о том, что даже значительные повреждения различных отделов нервной системы обычно не приводят к необратимому выпадению ее функций. Возникающие в результате повреждения мозга расстройства поведенческих реакций, нарушения регуляторных свойств нервной системы или развитие патологических реакций, приводящих к нарушению различных функций организма, ограничиваются компенсаторно-восстановительными процессами, направленными на структурно-функциональные перестройки нервной системы, обеспечивающие новый режим ее деятельности. По мере включения механизмов, реализующих функциональную перестройку повреждения мозга, формируются компенсаторные реакции и происходит приспособление организма к условиям окружающей среды на новом уровне организации и деятельности нервной системы.

В механизмы компенсации нарушений функции нервной системы вовлекаются физиологические процессы не только в месте локализации ее поражения, но и в большом числе других структур и систем мозга. На основе саморегуляции формируется новая система отношений между оставшимися интактными образованиями мозга, изменяется уровень и характер их активности. В результате этих процессов компенсация нарушенной или утраченной функции структур нервной системы происходит не за счет возврата к системе обеспечения нервной деятельности, имевшей место до начала развития болезни, а путем формирования в мозге новой морфо-функциональной организации этой функции.

Компенсаторные процессы в нервной системе развиваются в соответствии с многоуровневой иерархической организацией мозга. В ходе этих процессов происходящая реорганизация связей между отдельными нервными клетками и их объединениями (нейрональными ансамблями и сетями) обеспечивается соподчиненными перестройками на клеточном и субклеточном уровнях, где изменяется уровень возбудимости клеток, чувствительности синаптических и внесинаптических рецепторов на мембранах нейронов, синтез нейромедиаторов, активируется генетический аппарат клеток и т. д.

В реакциях нервной системы на патологические воздействия, кроме нейронов, участвуют также и клетки глии, которые поддерживают энергетиче-

* Глава написана профессором А. Ф. Якимовским при участии доктора медицинских наук В. М. Клименко.

ский обмен в мозге и, изменяя проницаемость мембран для различных ионов, регулируют постоянство среды, окружающей нейроны. В механизмах компенсации существенную роль играют специфические трофические процессы, нейромедиаторы и нейромодуляторы, гликозиды и другие эндогенные химические продукты мозга.

При компенсации нарушений функции нервной системы существенным является тот факт, что нервные клетки имеют между собой связи, сформированные в виде сетей, где каждый нейрон на основе дивергирующих и конвергирующих путей соединяется параллельно с большим числом (от сотен до тысяч) других клеток. В частности, один из основных структурных элементов коры головного мозга — пирамидный нейрон — через разветвления отростков своего аксона образует синаптические контакты примерно с 5 тысячами других корковых клеток и, в свою очередь, получает волокна от 20 тысяч нейронов. Такой способ организации связей в нервной системе обеспечивает, во-первых, передачу сигналов, устойчивую к локальным повреждениям мозга. В этом случае необходимая для выполнения какой-либо функции информация передается одновременно по нескольким параллельным каналам, и даже при гибели части образующих эти каналы клеток сигнализация между нервными центрами не прерывается. Во-вторых, за счет множественности связей нейронов облегчается процесс реорганизации функциональных систем в ответ на возникновение в них патологического очага. Деятельность таких пространственно распределенных систем в меньшей степени чувствительна к резкому изменению активности составляющих ее нервных элементов, чем цепей с жесткими линейными связями.

2.1. Морфо-функциональные основы компенсации нарушений в нервной системе

Особенности компенсаторных процессов в нервной системе определяются принципами строения и функционирования ее структурных элементов — нейронов, нервных центров, групп ядер, афферентных и эфферентных систем. Тяжесть повреждения, скорость и степень последующего восстановления функций в значительной мере зависят от места в сенсорной, моторной или неспецифической ассоциативной области мозга, в которой развивается патологический процесс.

В процессе эволюции компенсаторные возможности нервной системы человека существенно повысились в результате совершенствования саморегуляторных свойств его головного мозга. Появилась способность использовать для компенсации нарушений не только замещение поврежденных клеточных элементов аналогичными им по функции, но и более сложные механизмы. Последние основываются на следующих структурно-функциональных особенностях нервной системы человека: 1) множественности и дублировании основных афферентных и эфферентных систем мозга; 2) пластичности и функциональной взаимозаменяемости ядер переднего мозга; 3) способности к защитному торможению, то есть снижению функциональной активности больших участков нервной ткани или отдельных регуляторных систем мозга.

У высших млекопитающих и человека для обеспечения большинства форм поведения необходима координация деятельности нескольких различным образом специализированных мозговых систем. В соответствии с характером специализации функций мозговых систем, их подразделяют на моторные, сенсорные, ассоциативные и неспецифические системы. Протекание компенсаторных процессов в каждой из этих систем имеет свои особенности, и поэтому общие и специфические черты восстановления функций рассматриваются ниже по каждой системе отдельно.

Восстановительные процессы при нарушениях в сфере *нервной регуляции движений* в значительной степени определяются существованием нескольких параллельных каналов управления сегментарным аппаратом спинного мозга высшими моторными центрами (рис. 2.1.). Правый и левый пирамидные тракты, берущие начало в моторных зонах соответствующих полушарий коры, направляясь к двигательным ядрам спинного мозга, на уровне пирамид продолговатого мозга делают взаимный частичный перекрест — на противоположную сторону переходит две трети нервных путей каждого из них. Неперекрещенная часть пирамидного тракта, в свою очередь, разделяется на две группы волокон — одна идет в составе переднего столба спинного мозга, вторая — в составе его бокового столба. Таким

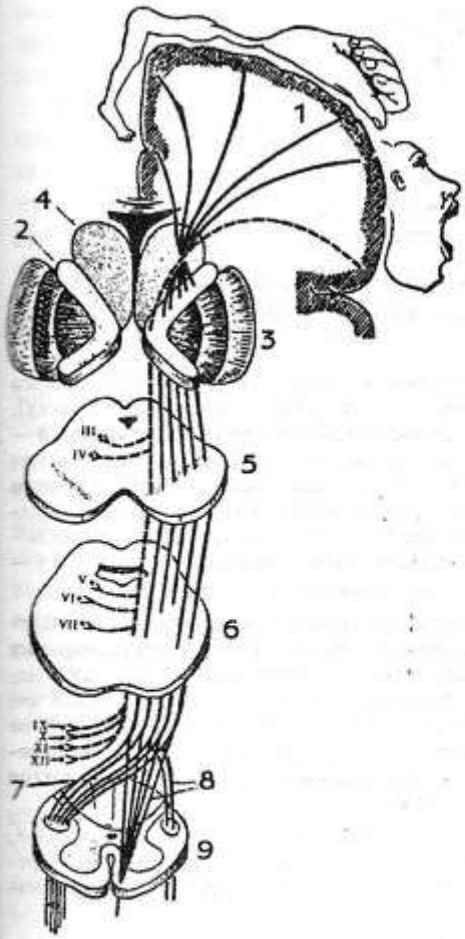


Рис. 2.1. Схема двигательного пирамидного тракта (пучка) человека.

Волокна левого пирамидного пучка берут начало от клеток пятого слоя передней центральной извилины коры больших полушарий (1); схематично показано сомато-топическое представительство в двигательной коре иннервируемых мышечных групп частей тела. Отростки клеток направляются к внутренней капсуле (2), отдавая ответвления в подкорковые центры сенсо-моторной интеграции (3 — ядра стриарного комплекса — хвостатое ядро и скорлупа; 4 — зрительный бугор). Пунктиром показана часть волокон пирамидного пучка, идущих к ядрам черепно-мозговых нервов (римскими цифрами обозначены номера нервов) среднего (5) и продолговатого (6) мозга.

На уровень продолговатого мозга большая часть (около двух третей) волокон левого пирамидного тракта перекрещивается, переходит на противоположную правую сторону (7) и в спинном мозге (9) проходит в составе боковых столбов. Неперекрещенная часть пирамидного тракта (8) идет в составе переднего и, частично, бокового столбов левой половины спинного мозга.

образом происходит пространственное дублирование регуляторных влияний корковых отделов на сегментарный аппарат, и существенно возрастает возможность компенсации односторонних нарушений двигательного тракта за счет использования неперекрещенных волокон противоположного полушария. После травматического выключения одного из нисходящих трактов оставшиеся перестраивают характер своих влияний и включаются в выполнение функций поврежденного двигательного тракта.

Характерная черта организации *сенсорных систем* высших позвоночных состоит в том, что рецептивные поля органов чувств проецируются не в одну, а параллельно в несколько структур головного мозга (рис. 2.2). Ней-

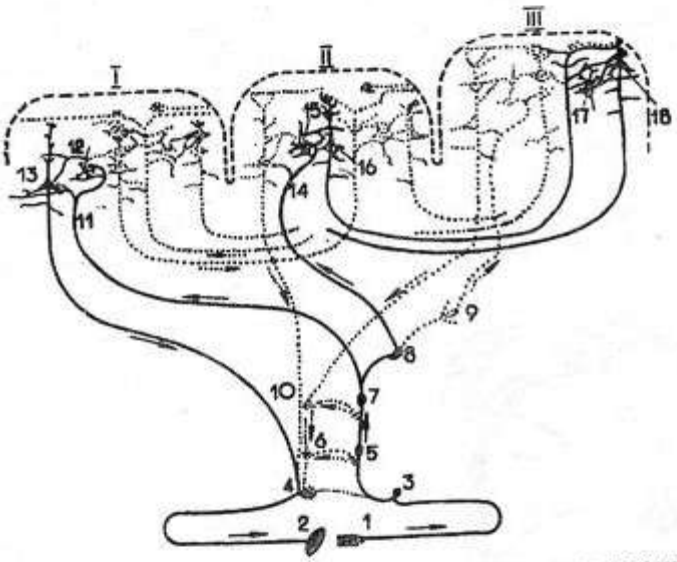


Рис. 2.2. Схема дублирования и множественности замыкания афферентных связей на различных уровнях центральной нервной системы человека.

1–4 — элементарная дуга моносинаптического двухнейронного спинального рефлекса: 1 — рецептор (рефлексогенная зона на поверхности тела человека), 2 — эффектор (скелетная мышца, осуществляющая ответную реакцию), 3 — чувствительный нейрон спинального ганглия, 4 — двигательный нейрон передних рогов спинного мозга; 5 и 6 — переключательные нейроны спинного мозга, обеспечивающие вовлечение в регуляцию функций нескольких соседних сегментов (полисегментарность реализации реакции); 7 и 10 — переключение нейрональных цепей стволовых центров и ядер среднего мозга; 8 и 9 — переключение на уровне подкорковых образований.

Информация проецируется (дублируется) в неокортексе в первичных, «ядерных» полях (I), вторичных, периферических полях (II) и в зонах перекрытия анализаторов (III). Первичные зоны неокортекса получают информацию непосредственно из ядер ствола (7), вторичные и третичные — из первичных зон коры и подкорковых образований; 11 и 14 — афферентные волокна, идущие из подкорковых образований к коре больших полушарий; 12, 15, 17 — переключательные звездчатые и 13, 16, 18 — пирамидные двигательные клетки различных полей коры больших полушарий.

Жирными линиями отмечены системы проекционных («жестких») связей, пунктирными — дополнительные, ассоциативные, дополнительные афферентные и эфферентные связи (стрелками указаны направления информационных потоков).

рофизиологическими исследованиями установлено, что в каждом из этих центральных представительств одного и того же сенсорного органа анализируются различные качества поступающей с периферии сенсорной информации. Проекции афферентных путей взаимно перекрываются в ядрах головного мозга, особенно в подкорковых образованиях и коре больших полушарий (рис. 2.2, I–III), что позволяет компенсировать частичное поражение нервного пучка или группы клеток каждой из систем. Механизм компенсации поврежденной функции реализуется на основе коркового и подкоркового центров, сохранивших связи с периферическими органами чувств. Но компенсаторные процессы проявляются не столько в воссоздании нейрональных цепей (ансамблей), которые выполняли бы функции, идентичные утраченным, сколько в реорганизации функциональных отношений и перераспределении сенсорного потока между сохранившимися системами, взаимодополняющими друг друга.

При поражении (травме, кровоизлиянии) одного из *парных образований мозга*, обеспечивающих регуляцию произвольных движений или обработку сенсорных импульсов с периферии, его функции могут быть компенсированы за счет деятельности второго центра, расположенного в другом полушарии. При одностороннем расположении центра, когда в противоположном полушарии головного мозга человека нет аналогичных по функции образований, возможность замещения его функций отсутствует. Тем не менее, нейроны симметричных зон коры головного мозга могут принимать участие в компенсации поражения непарного центра.

При *односторонних поражениях мозга* компенсаторные процессы интактного полушария реализуются через мобилизацию межполушарных связей — за счет комиссуральной системы мозолистого тела. Ускорение компенсаторных процессов достигается также и активацией филогенетически более старой системы межполушарных связей, осуществляющей свои функции минуя мозолистое тело — экстракаллозальной системы связей. В головном мозге человека она функционально «оттеснена» более молодой системой межполушарных связей мозолистого тела и в норме малоактивна.

Способность к компенсации нарушенных функций за счет перекрытия зон иннервации свойственна и более специализированным подкорковым образованиям. Так, связь между черной субстанцией среднего мозга и ядрами неостриатума (хвостатым ядром и скорлупой) обеспечивается аксонами примерно пяти тысяч нейронов, тела которых сгруппированы в компактной зоне черной субстанции. Окончания этих нейронов в неостриатуме имеют диффузное распространение, их проекции в указанных эффекторных ядрах взаимно перекрываются. Это создает условия для сохранения влияний черной субстанции на подкорковые узлы при частичной дегенерации ее дофаминергических клеток, что происходит при токсических поражениях мозга (например, соединениями марганца) или при возрастной инволюционной дегенерации, приводящей к болезни Паркинсона.

Высокие пластические возможности нервной системы человека проявляются способностью компенсировать структурные поражения некоторых отделов головного мозга без внешних проявлений их дисфункции. Это свойство наблюдается в виде бессимптомных, так называемых «немых», поражений ткани головного мозга — аневризм мозговых сосудов и опухолей. Наиболее часто бессимптомное течение структурных нарушений головного моз-

га происходит при поражении его неспецифических центров — ассоциативных отделов коры больших полушарий, некоторых ядер зрительного бугра, молодых отделов мозжечка. Так, медленно растущие опухоли лобных долей коры больших полушарий проявляются только в общемозговых симптомах, отражающих нарушения ликвородинамики и эффекты раздражения оболочек мозга в виде головокружений, тошноты, головных болей нечеткой локализации. Специфических нарушений функций не отмечено даже при обширных повреждениях ткани указанных областей.

Возможность полной компенсации нарушения функций имеет место и при поражении специфических центров головного мозга, но только до критического уровня деструкции их ткани. Эта особенность может быть показана на примере поражения ядер черепно-мозговых нервов. Так, гибель 15% клеток центрального ядра глазодвигательного нерва (в норме в нем около 10–25 тыс. нейронов) не сопровождается нарушением его функций. Поражение большего числа нейронов (20–40%) вызывает отчетливые, но частично компенсируемые нарушения движений глазного яблока. Компенсация происходит за счет поддержания баланса тонуса глазодвигательных мышц с использованием других, интактных, источников их иннервации, например, отводящего нерва. И только потеря более половины клеточного состава ядра глазодвигательного нерва приводит к устойчивым нарушениям его функции в виде косоглазия, нарушения аккомодации зрачка и птоза (опускания) верхнего века. Для отводящего нерва, аналогичного с глазодвигательным по функции, но имеющего существенно меньшее ядро — всего 4–5 тыс. нейронов, потеря уже 5–10% клеток приводит к отчетливой симптоматике; поражение 37–38% его клеток вызывает стойкие нарушения движений глазных яблок с явлениями диплопии. Можно считать, что существует прямая корреляция между клеточной массой ядра черепно-мозгового нерва и способностью к компенсации повреждения: поражение ядра лицевого нерва, промежуточного по своей величине между двумя приведенными выше (5–14 тыс. клеток), компенсируется полностью, если деструкцией охвачено не более 10% его нейронов.

Тормозные процессы, наряду с возбудительными, относятся к универсальным общефизиологическим явлениям в нервной ткани. Свойство снижать свою функциональную активность (вплоть до ее полного торможения) присуще отдельному нейрону, их системе (констелляции нейронов), нервному центру, рефлекторным дугам. В отличие от торможения, реализуемого при нормальной деятельности нервной системы, защитное торможение — это реакция на сильное, травматизирующее воздействие на головной мозг. В результате такого торможения обширные участки и целые функциональные системы головного и спинного мозга снижают свою активность, и этим удается избежать функционального перенапряжения и гибели их клеточных элементов. Кроме того, большие участки нервной ткани в результате торможения отключаются от внешней регуляторной деятельности и их активность направляется на восстановление функции поврежденного отдела мозга. И, наконец, снятие доминирующего воздействия заторможенных центров переднего мозга позволяет запустить периферические резервные компенсаторные механизмы нервной системы — возрастает компенсаторная роль саморегуляторных свойств ядер спинного мозга и вегетативной нервной системы.

Защитное торможение проявляется в двух основных типах. Первый из них реализуется в виде *диффузного торможения*, которое распространяется на целые отделы головного мозга (например, корковое иррадиирующее торможение, подкорковое, стволовое торможение и т. п.), а не на его конкретные регуляторные системы. Защитное диффузное торможение нервной системы характерно для наиболее чувствительных к травме или патологическому нетравматическому воздействию (гипоксии, нейротоксинам и т. п.) отделам нервной системы — центров коры и подкорки. Второй тип защитного торможения нервной системы — *функционально специфическое, системное торможение*. Оно проявляется в снижении активности мозговых центров какой-либо отдельной регуляторной системы мозга. В отличие от диффузного торможения, этот вид торможения развивается в острый период после травмы мозга и длится в течение нескольких дней (длительность диффузного торможения более продолжительна — недели и месяцы). Примером второго вида торможения может служить торможение двигательных функций, связанных с реакцией ткани головного мозга на острую травму сенсомоторных отделов коры больших полушарий, что выражается во временном (часы, дни) нарушении локомоторных функций в виде паралича конечностей.

При обширных поражениях ткани мозга (например, при нарастающем увеличении внутричерепного давления) системное торможение может приобретать свойства диффузного — оно выходит за рамки отдельной функциональной системы и охватывает не только кору, но и подкорковые и даже стволовые ядра. Это явление иррадиации системного торможения в ткани мозга снижает его компенсаторно-адаптивные свойства. При угнетении активности ретикулярной формации с последующей активацией коры и подкорковых структур компенсаторные возможности головного мозга понижаются в еще большей степени. Таким образом, механизмы, обеспечивающие компенсаторные процессы в нервной системе, в некоторых отделах мозга могут приобретать и дезадаптивные свойства — их положительные свойства переходят в отрицательные.

2.2. Общие закономерности развития нарушений функций нервной системы

Нарушения функций нервной системы человека отличаются многообразием проявлений. Характер и степень выраженности этих нарушений зависят от природы, силы, длительности действия патогенного фактора и точки его приложения — головной, спинной мозг, участки периферической нервной системы. Вместе с тем, несмотря на этиологическое, патогенетическое и симптоматическое разнообразие нарушений функций мозга, можно выделить наиболее общие закономерности их развития.

Под действием патогенного фактора, способного противодействовать стресс-лимитирующим системам организма, в центральной нервной системе создается генератор патологически усиленного возбуждения. Он образуется из группы взаимодействующих гиперактивных нейронов или нейрональных объединений. Под его влиянием в центральной нервной системе создается новое структурно-функциональное образование с участием видоизмененных (поврежденных) и интактных (неповрежденных) струк-

тур головного и спинного мозга в виде *патологической функциональной системы.*

Локализация генератора патологического возбуждения зависит от того, какой отдел нервной системы поврежден. Так, для синдромов, связанных с болевыми ощущениями в области конечностей, характерен участок гипервозбуждения в дорсальных рогах соответствующих сегментов спинного мозга и в ядрах зрительного бугра. Например, для фантомного болевого синдрома очаг патологического возбуждения будет локализован в пояснично-крестцовых сегментах на стороне ампутации. Для болевого синдрома при невралгии тройничного нерва — в зоне его ядра в продолговатом мозге. При паркинсоническом синдроме в виде дрожательного паралича патологический очаг развивается в подкорковых базальных ганглиях — хвостатом ядре и скорлупе. Вегетативные неврологические расстройства связаны с очагами гиперактивности нейронов в заднем гипоталамусе и в структурах лимбической системы.

Критическая масса нейронов, необходимая для их объединения в генератор патологической активности (это может произойти под влиянием механического раздражения — травмы, образования рубцовой и опухолевой ткани, химических или физических раздражителей — мелькающего света, сильного звукового раздражителя), различна для коры, подкорковых и стволовых отделов головного мозга. Так, для появления эпилептического очага и генерирования судорожной активности в сенсо-моторной коре достаточна группа нейронов, расположенная на ее участке 0,4 мм^3. При возникновении аналогичного очага в подкорковой структуре — гиппокампе — происходит объединение нейронов на значительно большем участке — 2–3 мм^3.

В экспериментах на животных показано, что критическое число нейронов, необходимых для объединения в эпилептический очаг, вызываемый прямым локальным воздействием на нервную ткань химических факторов (столбнячного токсина, стрихнина, препаратов, создающих гиперактивный очаг через повышенное содержание внеклеточного калия), составляет всего несколько десятков клеток. Среди химических факторов, способных создать генератор патологического возбуждения, наибольшей возможностью, обладают возбуждающие, тропные к медиаторным системам мозга, соединения (например, возбуждающая аминокислота глютамат) и антагонисты тормозных медиаторов (например, пикротоксин — блокатор хлорных ионных каналов, антагонист гамма-аминомасляной кислоты). В условиях повышения возбудимости ткани мозга (например, в зоне неглубокой атеросклеротической ишемизации отдельных участков мозга) даже слабые химические и физические раздражители могут оказаться достаточными для появления очага патологического возбуждения.

Участок нервной системы, в котором расположен очаг патологического возбуждения, при благоприятном для пациента развитии заболевания (реконвалисценция, выздоровление) возвращается к нормальной деятельности последним из всех отделов центральной нервной системы, вовлеченных в патологический процесс. При обострении же болезни или воздействии на нервную систему новых патогенных факторов его функция нарушается в первую очередь. Примером может служить динамика неврологических расстройств при рассеянном склерозе — заболевании, связанном с множественным образованием и постепенным распространением в различных

отделах центральной нервной системы склеротических бляшек. Для рассеянного склероза характерна смена периодов ремиссии и обострения. Один из участков мозга (например, вестибулярные ядра мозжечка) склерозируется раньше, симптомы его недостаточности (шаткость при ходьбе, тремор конечностей, атаксия) превалируют над другими проявлениями заболевания, и он играет роль детерминантной структуры патологической системы. Другие ядра и проводящие пути мозга поражаются позднее и в меньшей степени проявляются в общей симптоматике заболевания (в данном случае — в виде параличей нижних конечностей). В период ремиссии заболевания последними исчезают симптомы, исходящие из «главного» очага, они же проявляются первыми при обострении рассеянного склероза, как только проявляется снижение компенсаторных процессов в мозге.

2.3. Общие закономерности развития компенсаторных процессов в нервной системе

Компенсаторные процессы, развивающиеся в нервной системе и направленные на восстановление ее нарушенных функций, являются частным случаем адаптивно-приспособительных процессов в организме человека. В этом разделе рассматриваются общие закономерности их развития в нервной системе, преимущественно в головном мозге. Что касается особенностей компенсации нарушений функций спинного мозга и вегетативной нервной системы, то они представлены отдельно.

Нервная ткань отвечает на повреждающее воздействие комплексом генетически обусловленных сдвигов в виде первичной защитной реакции. Она реализуется в рамках общебиологических реакций организма человека на стрессорный фактор и состоит из: 1) реализации стереотипных, «жестких» нейрональных ответов (рефлексов); 2) мобилизации биохимических процессов в нервной ткани, направленных на защиту ткани мозга от повреждения (в этом случае видоизменяются и ускоряются обменные циклы, активируются антиоксидантные системы, ускоряется восстановление медиаторов и др.); 3) реорганизации и активации систем тканевого дыхания, в том числе и резервных; 4) ликвородинамических и сосудистых реакций в головном мозге, приводящих к изменению внутричерепного давления, тонуса сосудов мозга и их проницаемости.

Примером первичных защитных реакций центральной нервной системы на повреждение могут быть сдвиги в ткани головного мозга, происходящие в ответ на острое повреждение — травму или геморрагическое кровоизлияние, инсульт. В течение первых суток в зоне, подвергшейся разрушению, происходит гибель нейронов (некроз), демиелинизация и фрагментация (распад) нервных проводников. В зоне, окружающей очаг повреждения, в которой нервные клетки сохранили свою целостность, преобладают изменения, отражающие гидродинамические компенсаторные процессы, приводящие к периваскулярному (вокруг сосудов) и перицеллюлярному (клеточному) отеку ткани мозга, тела нейронов набухают. Эти пограничные с зоной повреждения участки мозга выполняют роль защитного гидродинамического буфера, который сдерживает распространение отека на другие отделы мозга и позволяет сохранить на относительно нормальном уровне кровоснабжение и трофику неповрежденных отделов мозга.

Уже в начале реализации первичных защитных реакций мозга на повреждение в зоне некроза начинаются репаративные процессы. К ним относятся повышение содержания рибонуклеиновых кислот в ядре, гиперплазия эндоплазматического ретикулума и другие микроструктурные изменения в сохранившихся нейронах. Но основные компенсаторно-восстановительные механизмы реализуются в нервной ткани в рамках долговременных *адаптационно-приспособительных реакций*. Характер этих реакций более специфичен, чем у первичной реакции, он зависит от силы, природы патогенного фактора и от точки его приложения в нервной системе.

В долговременных компенсаторных реакциях нервной системы на травматическое воздействие участвуют системные и клеточные механизмы. *Системные механизмы компенсации* нарушений функций нервной системы основаны, главным образом, на ее свойствах замещения и дублирования морфо-функциональных элементов. Примером системных механизмов компенсации могут служить процессы, развивающиеся в мозге при поражении афферентных отделов центральной нервной системы, например, при травме чувствительных корешков спинного мозга или локального кровоизлияния в сенсо-моторные отделы коры больших полушарий. В этом случае импульсация от периферических рецепторов через сегменты спинного мозга проводится в обход пораженных проекционных ядер коры больших полушарий — к ассоциативным клеткам неспецифических отделов неокортекса и через них — непосредственно на эфферентные отделы коры.

Существенным фактором при указанном виде нарушений является недостаточность афферентной импульсации, идущей к центрам головного мозга. Этот недостаток может быть восполнен за счет импульсации, идущей из дополнительных рецепторных зон, имеющих другие, оставшиеся неповрежденными, проекционные зоны в подкорковых узлах и коре больших полушарий. Например, при кровоизлиянии в первичные чувствительные зоны проекции двигательного анализатора возрастает импульсация к проекционным зонам экстрапирамидной системы. Кроме того, в этом случае, благодаря дублированию афферентных систем мозга, повышается компенсаторная роль и других, неповрежденных, анализаторных систем: таламические неповрежденные центры сенсо-моторной интеграции получают импульсацию от деафферентированной группы мышц конечностей за счет использования нервных потоков, исходящих от рецепторов других мышечных групп, например, туловища, а также с кожных рецепторов. Возрастает роль других анализаторов, зрительного и вестибулярного, что позволяет человеку, перенесшему инсульт, сохранить регуляцию движения за счет активного использования при локомоции зрения, ориентации по слуху.

Основой клеточных механизмов компенсации нарушений функций центральной нервной системы являются морфо-функциональные перестройки в нейрональной-синаптическом аппарате мозга (рис. 2.3). Наиболее активны синаптические перестройки в участках мозга, окружающих зону поражения нервной ткани, но они реализуются и в других, отдаленных от зоны поражения участках мозга, связанных с последним функциональными отношениями. Происходит реорганизация сохранившегося синаптического аппарата — образование новых нейрональных контактов, цель которых состоит в максимально возможном восстановлении деятельности пораженного участка мозга. В изменениях строения синапсов имеют место признаки трех проце-

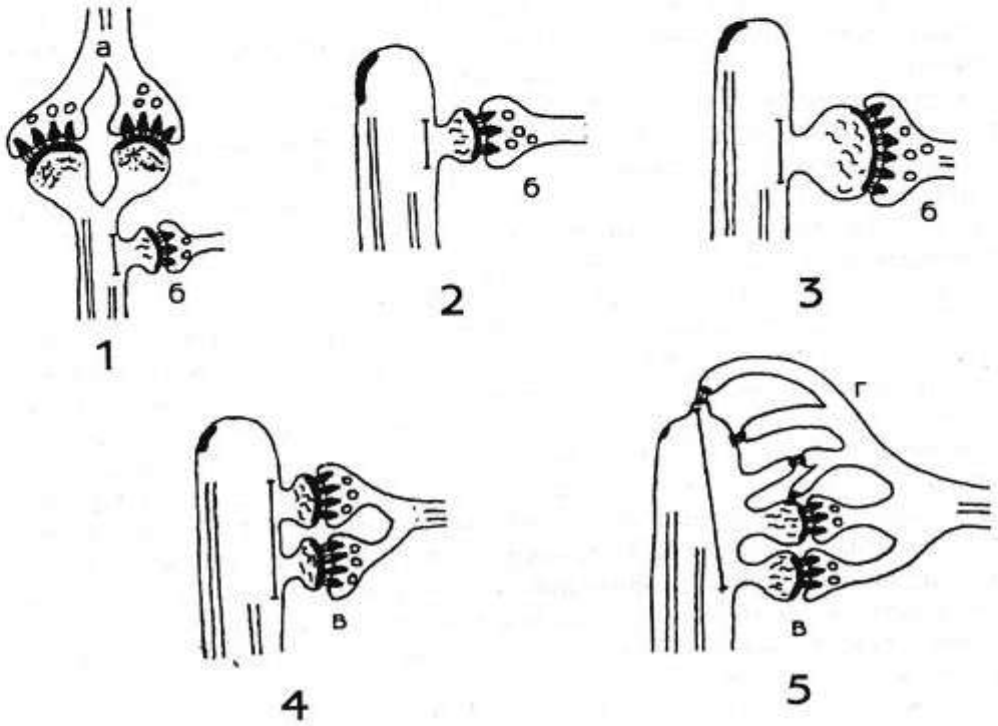


Рис. 2.3. Компенсаторные синаптические перестройки в коре больших полушарий головного мозга человека после повреждения ее участка (ишемическое нарушение мозгового кровообращения) и дегенерации основных кортикальных афферентных проекций.

1 — нормальное состояние нейронов коры полушарий до ишемизации мозга — на дендрите нервной клетки функционируют синапсы основного (а) и резервного (б) афферентного «входов»; 2 — основной афферентный аксон дегенерировал после повреждения; 3 — гипертрофия синапса сохранившегося аксона; 4 — расщепление гипертрофированного синапса и образование новых аксо-дендритических контактов (в); 5 — компенсаторное разрастание аксона и образование системы новых синаптических контактов (г).

сов: гипертрофии существующих синапсов, их структурно-функционального усложнения и образования новых межнейрональных контактов. Гипертрофия синапсов состоит не только в количественных изменениях параметров пре- и постсинаптической мембран — она выражается в изменениях состава их органоидов: в пресинаптической мембране синапсов возрастает число митохондрий и увеличивается плотность везикул, содержащих медиатор, в постсинаптической мембране возрастает плотность рецепторов. Появляющиеся новообразованные незрелые синапсы перед их подключением к активной функции проходят стадию дифференциации. Первыми образуются аксо-дендритические, затем аксо-соматические синапсы. Ультраструктура синапсов, образующихся в зоне повреждения нервной ткани, на первых стадиях их созревания напоминает синапсы на ранних стадиях онтогенеза головного мозга человека.

Одним из факторов, стимулирующим в мозге компенсаторные синаптические перестройки в ответ на травматическое повреждение, является продукция и выделение нейроглией в межтканевое пространство веществ пептидной природы с разной молекулярной массой, обладающих местным нейротрофическим биоактивным действием. Они усиливают синтез РНК в нейроне, способствуют созреванию клеток и синапсов. Выделение глией нейротрофических факторов в зоне повреждения происходит особенно интенсивно на 7–10 день после острой травмы ткани головного мозга. Главным источником нейротрофических факторов, усиливающих компенсаторно-восстановительные процессы, являются астроциты.

Компенсаторные изменения в синаптических контактах универсальны для реакции ткани мозга на любое патологическое воздействие. Они реализуются в ткани, окружающей новообразование, в зоне острой травмы и ишемии головного мозга, в участке мозговой ткани, являющемся генератором патологической активности при судорожных состояниях, в зонах аутоиммунных поражений нервной ткани и окружающей имплантированный трансплантат. В зависимости от вида воздействия на ткань мозга, могут превалировать качественные или количественные синаптические компенсаторные сдвиги. Так, при острой гипоксии мозга при локальных нарушениях мозгового кровообращения в зоне, окружающей некротический очаг, преобладает увеличение числа нейрональных контактов, а в зоне эпилептического очага — гипертрофия синаптических окончаний.

В ряде случаев клеточные компенсаторные механизмы в зоне поражения нервной ткани и вокруг нее могут выражаться не в увеличении, а в снижении числа синапсов. Так, в зоне двигательной коры, окружающей очаг судорожной активности, плотность синаптических контактов и везикул медиаторов снижается. За счет этого вокруг участка патологического возбуждения создается зона, сдерживающая распространение очага возбуждения на другие участки головного мозга. Снижение эффективности синаптической передачи, компенсирующее повышенный уровень локального возбуждения, отличается от пассивной реакции нервной ткани на ее повреждение в условиях длительного патологического процесса при истощении компенсаторных механизмов. Примером может служить снижение плотности синапсов — в равной мере за счет зрелых и незрелых образований — развивающееся в условиях хронической гипоксии, например, в участках мозга, окружающих злокачественную опухоль.

К клеточным механизмам компенсации нарушенных функций нервной системы относится и повышение чувствительности нейронов, равно как и нервной ткани в целом, к химическим факторам. В общем виде это свойство обозначается как денервационная гиперсенситивность — повышение возбудимости нейронов и нервных центров после лишения их афферентной иннервации в результате какого-либо повреждающего воздействия.

Повышение чувствительности нервной ткани к химическим раздражителям после нарушения синаптической передачи, как один из механизмов компенсации нарушения передачи информации, универсально для всех отделов нервной системы. Так, при денервации симпатического ганглия чувствительность его нейронов возрастает в несколько раз. При повреждении периферических вегетативных или соматических нервов возрастает химическая чувствительность рецепторов денервированных висцеральных

органов или скелетных мышц. В течение 2–3 суток после острой травмы двигательного нерва повышается химическая и электрическая чувствительность постсинаптической мембраны нервно-мышечного синапса.

2.4. Особенности компенсаторных процессов при нарушениях функций спинного мозга

При остром интенсивном воздействии на спинной мозг (травма, нарушение кровообращения) развивается спинальный шок, состояние, которое проявляется расстройством рефлекторной деятельности спинного мозга ниже уровня повреждения. Длительность восстановления нарушенных спинальных функций зависит от обширности и характера травмы либо от уровня повреждения спинного мозга, причем, чем выше оно располагается, тем медленнее происходит восстановление.

На первых этапах компенсации, в первые дни и недели после травмы, происходит восстановление связей с тканями и органами, иннервируемыми в норме поврежденными спинальными сегментами, за счет ближайших к зоне повреждения рефлекторных цепей интактных сегментов спинного мозга. Клинически это состояние проявляется расширением свойственных для данных областей рефлексогенных зон: например, сгибательный защитный рефлекс верхней конечности может быть вызван у человека не только с кожной поверхности предплечья, как это представлено в норме, но и с тыльной поверхности плеча.

На следующей стадии компенсации поражения спинного мозга восстанавливаются вегетативные рефлексы и тонус скелетных мышц за счет установления новых функциональных взаимоотношений с сохраненными спинальными центрами — деятельность нервной системы организуется «в обход» поврежденных сегментов. Основная роль в процессах активации внутри- и межсегментарных нейрональных связей принадлежит вставочным нейронам спинного мозга, которые имеют контакты с несколькими сегментами спинного мозга выше и ниже области повреждения. Определенную роль в компенсаторных процессах играет и повышение чувствительности нейронов задних рогов спинного мозга, получающих импульсацию от афферентных нейронов спинальных ганглиев. При локальной травме спинного мозга через нейроны спинальных ганглиев проводится информация, предназначенная для пораженных сегментов, и они принимают на себя координирующие функции, замещая поврежденные сегменты.

В дальнейшем имеет место вовлечение в регуляцию деятельности спинного мозга центров головного мозга. Например, при одностороннем повреждении проводящих путей в результате травмы, сдавления сместившимся позвоночным диском или опухолью правой половины одного-двух грудных сегментов (правосторонняя гемисекция) через данные сегменты прерывается проведение импульсов от двигательных областей коры левого полушария к мотонейронам правых передних рогов спинного мозга. В этих условиях нервная импульсация из указанных двигательных ядер направляется по межполушарным связям к симметричным зонам правого полушария и далее, по правому латеральному пирамидному тракту (рис. 2.1, 8), через вентральную спайку спинного мозга волокна переходят на противоположную сторону. Такая компенсация нарушений иннервации скелетной мус-

кулатуры является неполной, поскольку движения нижней конечности восстанавливаются частично и исключаются точные и плавные движения, требующие полноценной нервной регуляции.

В результате активации компенсаторных процессов используются не только резервные пути регуляции, но происходят и морфологические перестройки в нервной системе. По соседству с дегенерированными нейронами в сохраненных сегментах увеличивается дендритическое ветвление нейронов, число шипиковых и ассимметричных синаптических контактов возрастает, увеличивается и число контактов глиальных элементов с нервными клетками, усиливающее трофику нервной ткани.

Морфогистологические изменения, являющиеся основой компенсаторных перестроек нервной системы, происходят не только в зоне спинального поражения, но и в двигательных корковых областях полушария ипсилатерального повреждению спинного мозга. При этом имеет место ускорение тока аксоплазмы, укрупнение глыбок тигроида, усиление метаболизма белков и РНК, отмечается увеличение на 29–39% числа перинейрональных глиальных клеток-сателлитов. Описанные изменения свидетельствуют о мобилизации функциональных резервов коры головного мозга для компенсации спинальных нарушений.

2.5. Процессы компенсации нарушений функций вегетативной нервной системы

Вегетативная нервная система обладает большей, чем другие отделы нервной системы, способностью компенсировать нарушения функций. Это связано с ее свойствами функциональной автономии, иерархического соподчинения и дублирования в центральных и периферических отделах нервной системы.

Структурной основой повышенных компенсаторных свойств вегетативной нервной системы являются ее периферические ганглии. Эти образования способны в определенных условиях осуществлять самостоятельное управление функциями висцеральных органов, тем самым обеспечивая вегетативной нервной системе свойства автономии от центральной нервной системы. Вегетативные ганглии человека состоят из функционально дифференцированных клеток, способных к функциональному автоматизму.

Существует множество фактов, свидетельствующих о функциональных связях децентрализованных органов. Классическими являются опыты на животных, показывающие, что электрическое раздражение центрального конца перерезанного подчревного нерва, производимое в условиях отделения брыжеечного ганглия от центральной нервной системы и сохранения интактным второго подчревного нерва, сопровождается сокращением мочевого пузыря. Такие связи были найдены как в пределах висцеральных систем — пищеварительной, мочевыводящей, сердечно-сосудистой, так и между ними.

Благодаря свойству автоматии ганглионарных нейронов, некоторые вегетативные рефлексы могут быть реализованы полностью без участия центральной нервной системы, что и проявляется при необходимости компенсации нарушения регуляции висцеральных органов при поражении центральной нервной системы. Так, в каудальном брыжеечном ганглии выяв-

лены три группы нейронов, на фоне децентрализации ганглия реагирующих возбуждением только на сокращение ободочной кишки (первая группа), на ее расслабление (вторая группа) или на оба процесса (третья — «управляющая» группа клеток).

Существенную роль в компенсации поврежденных связей между периферическими отделами вегетативной нервной системы и ее центральными образованиями играет множественность и полисегментарность афферентных путей внутренних органов, идущих, как правило, в нескольких нервных стволах и вступающих в центральную нервную систему на многих уровнях, начиная с нижних отделов спинного мозга и кончая продолговатым мозгом. В качестве примера может быть рассмотрена иннервация органов малого таза — прямой кишки и мочевого пузыря. Афферентные пути от этих органов идут в составе подчревных, тазовых нервов и в периваскулярных сплетениях сосудов этих органов. В спинной мозг одни из них вступают в крестцово-поясничной области, кроме того, они проходят в периваскулярных сплетениях, питающих их сосуды, а от мочевого пузыря — и в сплетениях мочеточников. Через брыжеечное сплетение они проникают в поясничный отдел или по симпатическим стволам и чревным нервам — в грудной отдел спинного мозга. За счет таких множественных контактов обеспечивается компенсация нарушений вегетативных функций как при поражениях периферических, так и центральных отделов вегетативной нервной системы.

Дублирование нервной регуляции вегетативных функций обеспечивается за счет развитых связей между несколькими ганглиями и сегментами спинного мозга. Ганглии правого и левого симпатического стволов соединены межузловыми поперечными и продольными ветвями. Каждое преганглионарное волокно образует синапсы с десятками нервных клеток вегетативного ганглия, благодаря чему последние получают иннервацию одновременно из 4–7 сегментов спинного мозга. Эти структурные особенности вегетативных ганглиев в сочетании со свойством мультипликации, то есть увеличения эфферентной импульсации в сравнении с афферентной, и иррадиации нервных импульсов, позволяют при поражении сегментов спинного мозга объединить деятельность нескольких ганглиев и компенсировать нарушение центральной регуляции функций висцеральных органов. Поэтому при травматическом повреждении нескольких сегментов спинного мозга вегетативные нарушения выражены слабее, чем двигательные, связанные с поражением мотонейронов тех же сегментов спинного мозга.

Успешному осуществлению способности к компенсации нарушений в вегетативной нервной системе способствуют особенности *строения вегетативных синапсов*. Для них характерна большая, чем у центральных синапсов, «открытость» для внешних, например, гуморальных воздействий. Медиатор, выделяемый в ганглионарном или периферическом вегетативном синапсе, способен выходить за пределы своей синаптической щели, проникать в рядом расположенные синапсы, использующие для передачи импульса тот же медиатор, и активировать их рецепторы. Это свойство проявляется при поражении части афферентных преганглионарных волокон, когда интакные волокна компенсируют недостаточность медиаторной передачи за счет увеличения числа активированных синапсов.

Особенностью рецепторов периферических синапсов, важной для компенсаторных способностей вегетативной нервной системы, является их полимодальность, то есть способность реагировать на различные раздражители — механические, электрические, химические. Различные по своей природе и модальности раздражители, действующие на одну и ту же рефлексогенную зону, способны вызвать одинаковую вегетативную реакцию: например, кожная сосудистая реакция вызывается механическим, тепловым, химическим и электрическим раздражением.

В высших отделах центральной нервной системы также реализуются процессы компенсации нарушений в вегетативной нервной системе за счет дублирования функций вегетативных центров. Компенсация вегетативных нарушений, связанных с односторонним повреждением структур переднего мозга (вентролатеральных ядер таламуса, бледного шара, вентральных сегментов хвостатого ядра и скорлупы), происходит значительно быстрее, чем двигательных нарушений, связанных с поражением тех же ядер, но других их участков, сегментов — например, центрального медиального ядра зрительного бугра или головки хвостатого ядра. Это обусловлено тем, что регуляция вегетативных функций в указанных структурах латерализована в меньшей степени, чем регуляция ими двигательных функций.

В коре больших полушарий проекции зон различных висцеральных органов имеют множественную локализацию, частично перекрываются и располагаются билатерально, что так же способствует успешной компенсации нарушений функций нервной системы. Так, проекции блуждающего нерва имеются в орбитальной коре, поясничной, коронарной и ринальной извилинах. В орбитальной коре и поясничной извилине его проекции перекрываются проекциями чревного нерва, в других отделах неокортекса — проекциями брыжеечных и селезеночных нервов. Благодаря этому, компенсация повреждения одного из вегетативных нервов происходит достаточно полно за счет других центров вегетативной нервной системы и их эфферентных путей.

Глава 3. Механизмы двигательных нарушений и их компенсации*

3.1. Двигательная система человека и уровни ее регуляции

Основное функциональное предназначение системы движения человека заключается в обеспечении локомоции — перемещения тела и его частей в пространстве. Кроме того, без участия поперечно-полосатой мускулатуры невозможна реализация целого ряда важнейших нелокомоторных функций таких, как дыхание, речь и полноценное функционирование зрительного анализатора. Сократительная активность скелетной мускулатуры, не имеющая (в отличие от большинства вегетативных органов) автономных свойств, полностью зависит от регуляторных влияний центральной нервной системы. Неразрывная связь двигательной и нервной систем и значимость моторных актов для психических функций подчеркивалась И. М. Сеченовым в книге «Рефлексы головного мозга», где он писал, что даже самые сложные душевные проявления, в конечном счете могут быть сведены к элементарным двигательным реакциям. Тесные взаимоотношения нервной и двигательной (мышечной) систем сказываются и при патологии последней — здесь преобладают виды нарушений, получившие название «нейромоторные заболевания».

Любой двигательный акт человека, вне зависимости от степени его сложности, в конечном счете сводится к фазическим и тоническим реакциям (изменениям тонуса) со стороны группы скелетных мышц, за счет которых происходит изменение пространственного положения частей тела. Нервная регуляция движения выражается в обеспечении точного баланса этих реакций. Чем сложнее двигательный акт, тем большее число нервных элементов (центров спинного и головного мозга) участвует в его обеспечении.

В центральной нервной системе традиционно выделяют две топически различные, но функционально связанные системы управления движением — *пирамидную и экстрапирамидную системы*. Основу первой составляют двигательные центры коры больших полушарий в передней центральной извилине. От расположенных в ее 4–5 слоях пирамидных клеток Беца отходят аксоны, формирующие пирамидный тракт, заканчивающийся на вставочных клетках (интернейронах) и двигательных клетках (мотонейронах) спинного мозга (рис. 3.1). Пирамидная система формирует потоки нервных импульсов, идущих из двигательных центров коры к сегментам

* Глава написана профессором А. Ф. Якимовским.

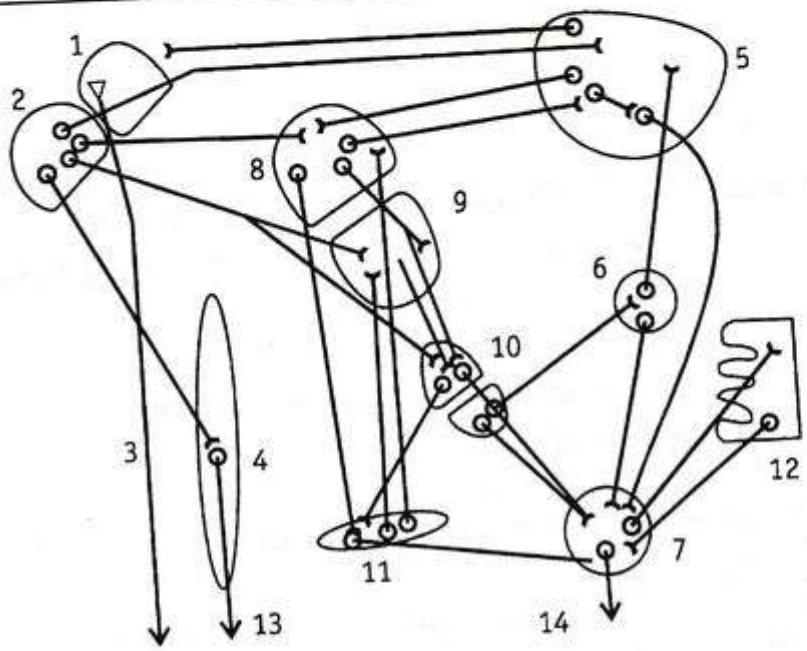


Рис. 3.1. Схема основных структур и связей головного мозга, участвующих в регуляции движений (пирамидная и экстрапирамидная системы).

К пирамидной двигательной системе относятся: передняя центральная извилина коры больших полушарий (1) и пирамидный (кортико-спинальный) тракт (3). В состав экстрапирамидной двигательной системы входят: премоторная область коры больших полушарий (2); ретикулярная формация (4); зрительный бугор (5); субталамическое ядро (льюисово тело) (6); красное ядро (7); хвостатое ядро (8); скорлупа (9); бледный шар, два членика — наружный и внутренний (10); черная субстанция (11), левая часть — сетчатая зона, правая часть — компактная зона черной субстанции с расположенными в ней дофаминергическими нейронами, аксоны которых образовывают нигро-стриарный пучок; мозжечок (12); ретикуло-спинальный (13) и рубро-спинальный (14) тракты.

спинного мозга и скелетным мышцам, содержащих точные волевые посылки.

Экстрапирамидная (т. е. локализованная вне пирамидного тракта) система нервной регуляции движения имеет более сложную, чем пирамидная система, организацию. Ее структурную основу составляют премоторная зона неокортекса и более древние в эволюционно-филогенетическом плане образования головного мозга — базальные ганглии, субталамическое ядро, двигательные ядра среднего мозга; сложна и многоканальна система их связей (рис. 3.1). Экстрапирамидная система создает тоническую предустановленность мышц, необходимую для реализации произвольных движений, обеспечивает модуляцию команд, идущих по пирамидному тракту. Через ее влияния реализуются инстинктивные и автоматизированные, императивные двигательные акты.

Две рассматриваемые регуляторные моторные системы существенно отличаются по проекциям на альфа- или гамма-системы спинного мозга. По-

рамидная система, непосредственно воздействуя на альфа-мотонейроны, обеспечивает активное волевое сокращение скелетных мышц и регулирует перемещение тела в пространстве. Экстрапирамидная система оказывает влияние преимущественно на тоническую гамма-моторную систему и обеспечивает реализацию позных реакций, контроль положения тела в пространстве. В норме у человека существует баланс динамического функционирования фазических и тонических реакций, поддерживается их синергетика. При нарушении нервной регуляции движения структурная целостность мышц сохраняется, но нарушается баланс их фазической и тонической активности, что и приводит к двигательной патологии.

Физиологические основы регуляции движения отражают ее разделение на четыре функциональных уровня (блока) управления:

1. *Сегментарный уровень* управления — «собственный» регуляторный аппарат скелетной мускулатуры — состоит из чувствительных клеток спинальных ганглиев, двигательных и вставочных нейронов (интернейронов) спинного мозга, их нервных волокон, проприорецепторов, двигательных окончаний в мышцах;

2. *Надсегментарный уровень* управления: стволовые структуры головного мозга — двигательные ядра продолговатого и среднего мозга, отделы ретикулярной формации и мозжечка;

3. *Высший* (корково-подкорковый) уровень регуляции представлен образованиями переднего мозга — базальными ганглиями (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар и ограда) и сенсо-моторными отделами неокортекса;

4. *Блок регуляторно-трофического обеспечения движения* состоит из иннервирующих скелетные мышцы отделов вегетативной нервной системы (вегетативные ганглии и нервные сплетения, нейроны боковых рогов спинного мозга, вегетативные центры головного мозга), которые, кроме прямого влияния на опорно-двигательный аппарат, способны оказывать на него опосредованное воздействие через изменение кровоснабжения мышц.

Исполнительный (эффекторный) блок системы движения, состоящий из поперечно-полосатой мускулатуры, связочного аппарата и фрагментов скелета, является объектом управления со стороны регуляторных блоков.

Регуляторные блоки системы движения действуют как единое целое. Общей закономерностью этих взаимоотношений является подчинение нижерасположенного блока высшему. Устанавливается своеобразная иерархия (взаимоподчинение) двигательных центров (корковых — подкорковых — стволовых — спинальных). При поражении иерархически более высокого центра подчиненные ему двигательные центры высвобождаются из-под тормозного контроля, что, как правило, приводит к появлению патологических форм двигательной активности. В то же время, стволовые двигательные центры (например, черная субстанция среднего мозга) за счет прямых нейрональных проекций способны активно влиять (тормозить или активировать) на функциональное состояние коры и подкорковых центров.

3.2. Нарушения двигательных функций

Патология двигательной системы человека включает в себя разнообразные по своим проявлениям виды моторных нарушений. По физиологиче-

ским проявлениям и соотношению с параметрами нормы двигательные на-
рушения подразделяют на:

а) *акинезии* — затруднение или полная невозможность выполнения дви-
жений (параличи, парезы);

б) *гипокинезии* — понижение двигательной активности, в том числе
целостных двигательных актов (гиподинамия);

в) *избыточная*, неадекватно повышенная немотивированная двигатель-
ная активность (психомоторные нарушения);

г) *дезорганизация* — извращение двигательных функций в виде дискине-
зий, дисметрий и императивных (насильственных) движений (гиперкинезы).

По топическому происхождению двигательные нарушения подразделяют
на периферические, связанные с потерей функциональной целостности ске-
летно-мышечного аппарата и нервных стволов, и центральные — вызванные
нарушениями регуляции движения со стороны центральной нервной систе-
мы. Однако четкое разделение на периферические и центральные наруше-
ния возможно не при всех заболеваниях двигательной системы. Во-первых,
в патологический процесс могут одновременно вовлекаться несколько уров-
ней организации двигательной системы (например, при обширных травмах,
воспалительных и токсических поражениях нервной системы). Во-вторых,
условиях целостного организма нарушение любого блока двигательной сис-
темы вызовет функциональные или патологические сдвиги (реакции) со сто-
роны остальных уровней организации движения. Кроме того, своеобразной
смежной группой являются нарушения движений, связанные с повреждени-
ем (травмой, воспалением) периферических двигательных нервов или мото-
нейронов передних рогов спинного мозга (последствия полиомиелита). По
клиническим проявлениям (денервация мышц) они должны быть отнесены
к периферическим двигательным нарушениям, но по своему генезу — это
нарушения нервной регуляции, то есть центральный тип патологии движе-
ния. Тем не менее, подразделение двигательных нарушений на периферичес-
кие и центральные позволяет выделить доминирующий в развитии патоло-
гии участок системы и предвидеть соответствующий ему механизм компен-
сации или применить адекватный метод лечения.

Периферические двигательные нарушения подразделяют на следующие
виды: а) нарушения или ограничения движений, развивающиеся вследст-
вие острой травмы опорно-двигательного аппарата (разрывы, растяжения
мышц и связок, переломы костей и ампутации конечностей) или травмы,
воспаления, токсические поражения нервных стволов, иннервирующих
скелетные мышцы; б) медленно развивающиеся, прогрессирующие нару-
шения движения, связанные с патологией мышц, в виде миотоний (затруд-
нения расслабления мышц после активного сокращения) или с нарушени-
ем нервно-мышечной синаптической передачи в виде миастений (быстрая
утомляемость и слабость сократительной способности мышц); в) патоло-
гия движения, связанная с нарушением трофики мышц (миопатии, дис-
трофии), кровообращения (перемежающаяся, то есть кратковременная и
обратимая хромота) или регуляции ионного обмена (например, при гипо-
кальциемии, сопровождающей дисфункцию околощитовидных желез).

Таким образом, при «периферической» патологии движения поражается
преимущественно эффекторный блок организации движения, а главным
проявлением является невозможность или затруднение двигательного акта

Центральные двигательные нарушения, возникающие при поражении моторных центров спинного и головного мозга, связаны с патологией сегментарного, надсегментарного и высшего уровней регуляции движения.

Выделяют *пирамидные* и *экстрапирамидные* центральные двигательные нарушения, связанные с поражением соответствующей системы управления движением. Такое разделение патологии движения оправдано в тех случаях, когда заболевание связано с острыми или грубыми воздействиями на двигательную систему (травмы спинного или головного мозга, кровоизлияния в область двигательных ядер, острые воспалительные процессы ткани мозга и т. д.). Вместе с тем, разделение моторных нарушений на пирамидные и экстрапирамидные не всегда адекватно и достаточно при сложных или постепенно развивающихся двигательных заболеваниях (связанных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, при дегенеративных процессах в центральной нервной системе, при хронических интоксикациях), когда в процессе их развития успевают подключиться компенсаторные механизмы, способные существенно изменить симптоматику заболевания. Например, на фоне хронической атеросклеротической недостаточности кровоснабжения головного мозга, постепенно нарастающей у человека в течение нескольких лет, при остром кровоизлиянии в область передней центральной извилины (коркового центра пирамидной системы) «пирамидного синдрома» в чистом виде не будет — компенсаторная реакция со стороны экстрапирамидной системы неизбежна.

Основными проявлениями центральных двигательных нарушений являются параличи, тремор и гиперкинезы (дистонии и дискинезии). Паралич (парез) имеет несколько форм. Вялый паралич развивается при поражении (травматическом, воспалительном, токсическом) мотонейронов спинного мозга (вторых нейронов пирамидного тракта), приводящем к денервации скелетных мышц. Признаками вялого паралича являются снижение или полная потеря тонуса мышц, гипо- или арефлексия. При церебральных (спастических) параличах поражается пирамидный тракт выше двигательных ядер спинного мозга или двигательные центры головного мозга (страдают третий и четвертый уровни организации системы движения), в результате чего снижаются или полностью исчезают регулирующие (преимущественно тормозные, сдерживающие) влияния ядер головного мозга на спинальные двигательные центры, что приводит к усилению тонуса скелетных мышц и гиперрефлексии.

Третий вид центральных параличей — экстрапирамидный, развивается при поражении двигательных экстрапирамидных центров среднего мозга (черная субстанция, красное ядро) или подкорковых узлов (ядер базальных ганглиев). Причиной его возникновения является травма указанных отделов центральной нервной системы, прогрессирующие дегенеративно-дистрофические изменения атеросклеротического генеза или токсические поражения (например, соединениями марганца, тяжелых металлов, пестицидами). Патофизиологическая основа экстрапирамидного паралича значительно сложнее, чем пирамидного (вялого и спастического), и заключается в нарушении функциональных взаимоотношений ядер неостриатума (хвостатого ядра и скорлупы) с другими отделами головного мозга, главным образом, с бледным шаром и двигательными ядрами среднего и продолго-

ватого мозга (черной субстанцией, красным и субталамическим ядрам
(рис. 3.1). При экстрапирамидном параличе, как и при спастическом, от
мечается повышенный тонус мускулатуры конечностей, но он носит осо
бый характер — пластический («восковидная», пластическая ригидность
скелетной мускулатуры). В отличие от церебрального паралича, при дви
жении конечностью с пластической спастичностью (например, при ее ак
тивном или принудительном сгибании и разгибании) удается преодолеть
сопротивление мышц, причем расслабление мышц-антагонистов происхо
дит постепенно.

Экстрапирамидный паралич проявляется в скованности, замедленности
движений (гипокинезия). Обедняется моторика (симптом брадикинезии),
исчезают нормальные содружественные движения конечностями (напри
мер, синкинезии — рефлекторные движения рук при ходьбе в такт шагам).
К отличительным чертам экстрапирамидных параличей относится их спо
собность временно исчезать под влиянием сильных (главным образом, по
ложительных) эмоциональных воздействий, что говорит о наличии именно
дисфункции, а не повреждения («выключения») соответствующих мозго
вых систем.

Другим проявлением экстрапирамидной недостаточности является *тре
мор* (дрожательный синдром) — непроизвольное ритмическое колебание
фрагментов тела (фрагментов конечностей, головы, нижней челюсти, все
го туловища). Особенностью тремора является то, что он, как отражение
физиологической активности скелетных мышц, генерируется в норме. Как
правило, физиологический тремор носит скрытую форму (визуально не
определяется), но может быть зарегистрирован и проанализирован с помо
щью приборов, снабженных чувствительными тензометрическими датчи
ками (реагирующими на самое минимальное давление, например, оказы
ваемое на них легким прикосновением пальцев руки) (рис. 3.2, А). Частота
колебаний физиологического тремора охватывает диапазон 8–12 Гц, что
совпадает с частотой разряжающихся двигательных единиц спинного мозга (мотонейрон и иннервируемая им группа мышечных волокон). При пси
хогенных нагрузках — эмоциональном напряжении, волнении — амплиту
да «нормального» тремора увеличивается, он визуализируется (то есть ста
новится заметным глазу человека) и приобретает форму психогенного (тре
мор напряжения). Четкой периодизации (устойчивой частоты) психоген
ный тремор не имеет, величина его амплитуды колеблется в большом диа
пазоне (рис. 3.2, Б).

В отличие от физиологического и психогенного тремора, тремор при
центральных двигательных нарушениях, например, при паркинсонизме —
одной из наиболее распространенных форм экстрапирамидной патоло
гии — имеет более низкую частоту (5–8 Гц), отличается размашистостью
(рис. 3.2. В, Г), возникает (или усиливается с увеличением амплитуды) у
человека в спокойном состоянии («тремор покоя»). Попытки волевой кор
рекции (подключение пирамидных влияний), как правило, эффективны
в отношении психогенного тремора, при паркинсоническом треморе при
водят к обратному результату.

К отдельному виду дрожательного синдрома относят наследственный эс
сенциальный тремор, для которого характерно раннее развитие — в юности
или начальном периоде зрелого возраста. Тремор конечностей сопутствует

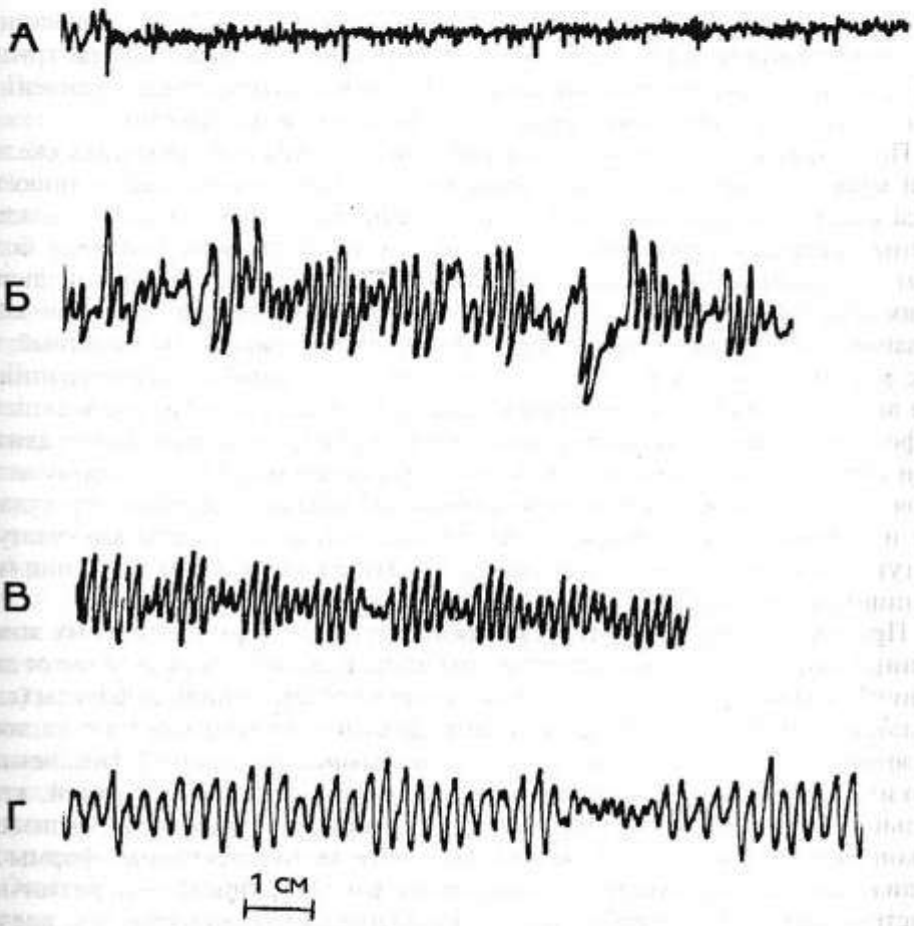


Рис. 3.2. Различные формы тремора кисти, зарегистрированные с помощью тензометрических датчиков.

А — нормальный (физиологический) тремор здоровых испытуемых в условиях физиологического покоя, Б — психогенный тремор (тремор напряжения), В, Г — тремор при нарушениях функции экстрапирамидной системы в виде паркинсонизма.

ряду соматических и обменных заболеваний (например, при эндокринной патологии — гипо- или гипертиреозе), при токсических поражениях центральной нервной системы (хроническая алкоголизация, отравление тяжелыми металлами и пр.), при обменных нарушениях.

Еще одним проявлением центральной экстрапирамидной двигательной недостаточности являются *гиперкинезы* — неадекватные, лишенные адаптивной целесообразности, императивные (не поддающиеся волевому контролю) движения конечностями, туловищем, головой, непроизвольные сокращения отдельных групп мышц. Происхождение большинства гиперкинезов связано с поражением подкорковых узлов головного мозга — острого нарушения мозгового кровообращения (кровоизлияния или ишемии) или хронических дегенеративных процессов (как это происходит при наследственном заболевании — хорее Гентингтона), реже — как результат раздраже-

ния нервной ткани при новообразованиях (опухолях мозга) или разраста
соединительной ткани после воспалительного процесса. Выделяют две груп
гиперкинезов, различающихся по преобладанию патологически усиленны
тонических или фазических реакций — дистонии и дискинезии.

При *дистониях* (патологически усиленных тонических реакциях скеле
ной мускулатуры) имеет место тенденция к постепенному нарастанию то
нуса скелетной мускулатуры (мышц конечностей, шеи, спины) и неадек
ватные реакции (сокращения, спазмы) мышц, сопровождающиеся бол
вым синдромом. Фазические компоненты двигательного акта при дисто
ниях замещаются неадекватными тоническими реакциями. Так, при забо
левании, называемом торсионной дистонией, возникает повышенный то
нус мышц плечевого пояса — шеи и плеч (как правило, односторонний
Он вызывает защитную реакцию в виде позной асимметрии, приводящей к
деформации скелета (искривлению позвоночника) и к затруднениям движе
ний головой и верхними конечностями. Дистонии могут иметь форму не
постоянных (спорадических, перемежающихся) спазмов скелетной мускула
ры или мышц век (блефароспазм), глотки, гортани. Спазмы мускулатуры
могут приступообразно возникать при попытке (инициации) движения (и
тенционные судороги).

При *дискинезиях* патологические реакции носят форму целостных зако
ченных движений; тонус скелетных мышц не повышается (в отличие от дис
тоний), а, напротив, отмечается тенденция к его снижению, рефлексы (спи
нальные и надсегментарные) усилены. Дискинезии подразделяют на лока
лизованные и генерализованные. *Локализованные* (локальные) *дискинезии* —
это императивные сокращения отдельных групп мышц (конечностей, жева
тельной или мимической мускулатуры), которые не приводят к реализации
законченных целостных движений. Наиболее часто встречаемые формы ло
кализованных дискинезий — тики (тикозный гиперкинез) — неритмичные
быстрые асинхронные подергивания мимической мускулатуры, век, плеча
Тики могут иметь как органическую природу (последствия дегенеративных
изменений в коре или подкорковых образованиях), так и функциональную
(психогенную, невротическую). К локализованным дискинезиям относят т
миоклонии — подергивания отдельных групп мышечных волокон, не при
водящих к движению.

Генерализованные дискинезии (или собственно гиперкинезы), как и лока
зованные, связаны с императивными сокращениями мышц, но в отличие от
последних, в этом случае воспроизводится целостный, напоминающий нор
мальный, но неадекватный, лишенный адаптивных свойств двигательный ак
(например, при сокращениях мимической мускулатуры он приобретает фор
му гримасы). Основные, наиболее часто встречаемые в клинике формы ги
перкинезов — хорея и атетоз, императивные стереотипизированные целост
ные двигательные акты головой (покачивания, повороты), конечностями, т
ловищем (хорея Гентингтона, ревматическая малая хорея и др.). К более ред
кой форме гиперкинезов относится гемибаллизм — размашистые движени
конечностями (движения рук при гемибаллизме напоминают бросательные
движения). Возникновение гиперкинезов связано с дегенеративными про
цессами (при хорее Гентингтона они наследственно обусловлены), происхо
дящими в неостриатуме (хвостатом ядре и скорлупе) и, как следствие, —

понижением тормозного контроля с их стороны в отношении бледного шара и двигательных ядер среднего мозга.

Причиной возникновения экстрапирамидных двигательных нарушений может служить поражение мозжечка или вестибулярной сенсорной системы. При этом виде патологии обязательно сочетание моторных нарушений с вегетативными реакциями (тахикардия, повышенное потоотделение и т. п.). В отличие от других центральных двигательных отклонений, мозжечковые двигательные нарушения у человека в состоянии покоя (например, в положении лежа) могут не иметь четких, достаточных для диагностики проявлений, но при движении (кинетических пробах), тестах на удержание позы и равновесия, они выявляются отчетливо.

При поражении двигательных ядер мозжечка нарушается соразмерность тонических и фазических мышечных реакций, страдает реализация статокинетических рефлексов, обеспечивающих сохранение нормального положения тела при его перемещении в пространстве. В этих условиях возрастает существенная для локомоции и в норме корригирующая роль зрительной системы. При ее нарушении или функциональном отключении (например, с закрытыми глазами) пациенты с мозжечковыми нарушениями полностью теряют возможность к передвижению и сохранению устойчивости. Основными двигательными симптомами вестибулярной (мозжечковой) недостаточности являются нарушения координации (атаксия), положения тела в пространстве (дизэквилибрия), нарушение точности, направленности и соразмерности движений (дисметрия), страдает речедвигательная функция (дизартрия). Тремор покоя при вестибулярных нарушениях отсутствует, но при выполнении точностных проб (особенно в завершающей стадии движения, например, при пальце-носовой пробе) он проявляется в размашистых колебательных движениях (интенционный тремор).

Особую группу двигательных расстройств у человека представляют *моторные нарушения при психопатологии*. В их основе лежит патологический процесс, происходящий на нейрохимическом, молекулярном уровне, а результатом является рассогласование корково-подкорковой (системной) регуляции движения. Двигательные психопатологические расстройства могут приобретать форму усиленных нормальных движений (стереотипированная спонтанная двигательная активность) или гипокинезии (каталепсия, кататония) и включать в себя все вышеперечисленные формы двигательной патологии, вплоть до имитации (например, при истерии) пирамидных параличей, но без объективных неврологических симптомов.

3.3. Формирование нейромоторных нарушений

Закономерности формирования и компенсации нарушений системы нервной регуляции движений зависят, прежде всего, от уровня поражения нервной системы.

При поражении отдельных сегментов спинного мозга или эфферентных нервов нарушается деятельность группы мышц, входящих в зону их иннервации. При локализации патологии на более высоком — надсегментарном уровне (при поражении двигательных ядер среднего и продолговатого мозга) — четкой топики двигательных нарушений (паралича отдельных групп мышц) не наблюдается, а при дисфункции подкорковых двигательных ядер

нарушается не столько само движение, сколько точность его реализации, и генерируются патологические (как правило — избыточные) движения. Чем выше уровень поражения системы регуляции движения, тем меньше симптомов выпадения функций и тем чаще проявления дисфункции в виде неправильной, неадекватной реализации двигательных актов.

В норме, при реализации моторного акта всегда есть детерминантная (определяющая, ведущая) структура или группа ядер головного мозга, обеспечивающих реализацию движения. При центральных (нейромоторных) двигательных нарушениях в головном мозге возникает очаг повышенной патологической активности (он создается популяцией нейронов, работающих как относительно автономный комплекс), который становится детерминантной структурой двигательной патологии. Выявление ведущего структурного звена патологии имеет не только теоретическое, но и существенное практическое, клиническое значение, особенно в случае определения мишени для нейрохирургических стереотаксических операций.

Основой формирования патологического состояния при центральных двигательных нарушениях (в отличие от периферических) всегда является исходная физиологическая система, обеспечивающая регуляцию движения. При заболевании сохраняется «функциональный знак» исходной физиологической двигательной системы. Например, при экстрапирамидных нарушениях могут преобладать фазические (дискинезии) или тонические (дистонии) компоненты движения. Чем выше уровень поражения, тем больше вероятность переплетения нормальной и патологической форм двигательного поведения и тем труднее они различимы. Примером могут служить двигательные расстройства, сопровождающие психопатологические состояния: например, двигательное возбуждение или каталептическая заторможенность при маниакально-депрессивном психозе, формально состоят из обычных моторных актов, но в гипертрофированной и неадекватной форме проявлений они носят явный дезадаптивный характер.

В том случае, если сдвиги в системе движения не выходят за рамки физиологической нормы (например, физиологическое, адекватное реальной ситуации повышение или понижение уровня спонтанной двигательной активности), то они регулируются за счет изменения внутрисистемных обратных связей. На ранних стадиях развития двигательной патологии и в тех случаях, когда отклонение носит функциональный характер, структурных изменений в центральной нервной системе нет, адаптационные механизмы направлены на поддержание нормальных функций организма — на патологический очаг (процесс) оказывается корригирующее воздействие (рис. 3.3.). Например, при вирусной нейроинфекции возникает отек ткани мозга, который может быть ликвидирован за счет перестроек в ликвородинамике путем перераспределения спинномозговой жидкости и снижения ее продукции. Это позволяет избежать глубоких структурных изменений в ткани мозга и, соответственно, развития нарушений функций центральной нервной системы, в том числе и регуляции движений. Если нарушенную функцию не удается компенсировать (например, при глубоких структурных изменениях в центральной нервной системе, связанных с обширными воспалительными процессами), подключается более сложный механизм компенсации утраченных функций движения (отдельной двигательной системы), чаще всего в форме замещения (викарирования

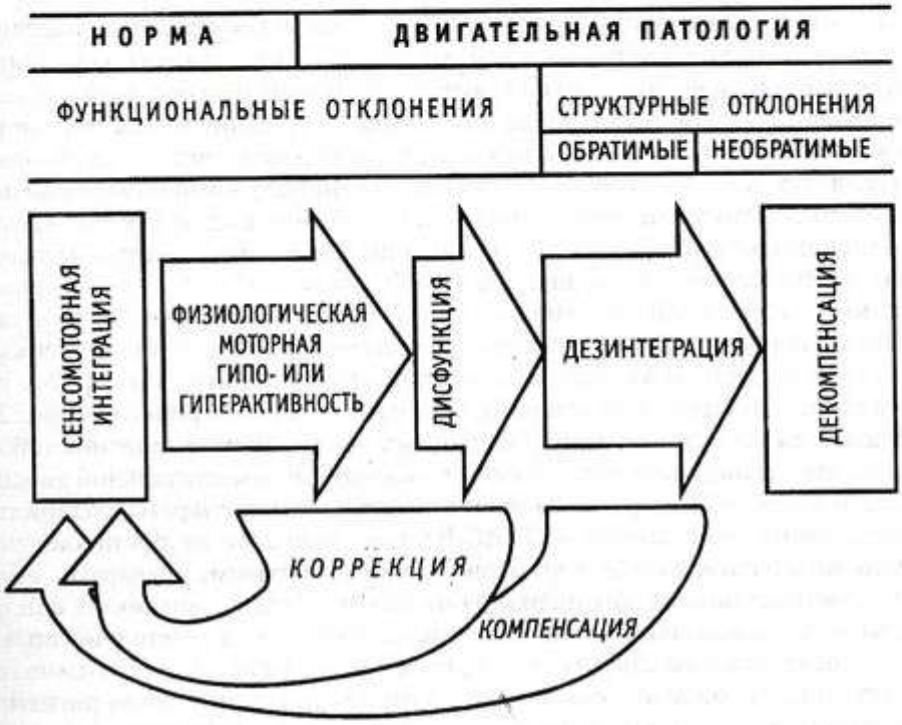


Рис. 3.3. Основные этапы развития двигательных нарушений и адаптивных механизмов, направленных на их компенсацию.

Наконец, если в результате реализации компенсаторных реакций не достигается восстановление двигательных функций, появляются нескорригированные остаточные явления (симптомы декомпенсации двигательных функций).

Отклонения в двигательной сфере, выходящие далеко за рамки нормы, как правило, приобретают самодавлеющий, устойчивый характер. Проведение радикальных лечебных мероприятий — оперативных стереотаксических нейрохирургических вмешательств, направленных на ликвидацию патологического очага (например, криоэкстракция с помощью локального замораживания или электролитическое разрушение вентро-латеральных ядер зрительного бугра при паркинсонизме для разрыва цепи патологической импульсации в корково-подкорковой системе) может привести только к временной нормализации двигательных функций. Возникшее вторичное устойчивое патологическое состояние будет отличаться еще большей сопротивляемостью в отношении корригирующих воздействий и часто уже не имеет обратного развития. Заболевание, имеющее в своей патофизиологической основе устойчивое состояние, склонность к рецидивам, самовоспроизведению обнаруживается при всех уровнях нарушений двигательной системы, но в наибольшей степени оно характерно для поражения центрального регулирующего аппарата.

При пирамидной двигательной недостаточности (центральных парали и парезах) толерантность к направленной терапии выглядит как жест сопротивление лечебным мероприятиям: симптомы церебрального пара ча снижаются очень мало или не поддаются коррекции до тех пор, пок пораженном участке и в целом в центральной нервной системе не разовь ся (если для них есть соответствующий потенциал) компенсаторные п цессы. При патологии экстрапирамидной системы под влиянием тера обратное развитие двигательных нарушений может происходить быстро, н столь же быстро оно возвращается к исходному патологическому уров Например, при паркинсонизме (болезни Паркинсона) — хроническом за левании головного мозга, связанном с дегенерацией дофаминергичес (то есть содержащего в качестве медиатора дофамин) нигро-стриарного п ка, идущего из черной субстанции среднего мозга к стриатуму (рис. наблюдается повышение тонуса скелетных мышц, тремор конечностей, т покинезия, дезорганизация движений. В качестве заместительной (вос няющей недостаток дофамина) терапии применяют препараты, содержащ предшественник дофамина — L-ДОФА (сам медиатор не проникает чер гемато-энцефалический барьер). При многолетнем приеме препаратов у бо ных, чувствительных к антипаркинсонической терапии, возникает синдр «включения-выключения». Он заключается в том, что в течение нескольк часов после каждого приема препарата (т. е. 3–4 раза в сутки) симпто паркинсонической двигательной недостаточности (пластическая ригидно скелетной мускулатуры, гипокинезия) через короткий (иногда менее ча промежуток относительной нормы сменяются хореическим гиперкинез виде императивных движений головы и конечностей, подергиваний ми ческой мускулатуры. Вслед за этим (через 1–2 часа) симптомы парки низма полностью восстанавливаются.

Таким образом, попытка освободить больного от неврологического не га приводит к созданию другого анормального состояния (вторичного па логического состояния), которое в функциональном смысле является а антиподом. Такие индуцированные многократным ежедневным прие препарата состояния носят название паркинсонических флуктуаций и от жают важную функциональную особенность высших подкорковых экс пирамидных центров — способности быстро под действием фармаколог ского воздействия менять свою патологическую активность от гипо- к п перфункции. Фактически ни одна из других систем головного мозга не состоянии столь быстро и в таких широких границах менять параметры с ей активности. Пирамидная система, очевидно, в силу меньшей гибко своей организации, не способна быстро (в течение часов) переходить одного состояния к другому: например, от генерации спастического пар ча к вялому.

3.4. Компенсаторные механизмы при различных уровнях поражения системы движения

Развитие двигательных нарушений и процессы их компенсации прот ют параллельно. Итогом их взаимоотношений может быть полная ликв ция патологии (выздоровление), остаточные явления или декомпенса переход заболевания в хроническую форму.

Благодаря тесной связи локомоторной и центральной нервной систем, вне зависимости от уровня поражения системы движения (скелетных мышц, периферических нервов, ядер и двигательных трактов спинного или головного мозга), реакции, направленные на компенсацию нарушенных моторных функций, всегда носят системный характер с вовлечением всех уровней регуляции движения. Чем глубже и сложнее нарушение двигательной системы, тем в большей степени вовлекается в компенсацию нарушенных функций высший (корково-подкорковый) уровень ее регуляции.

Характер и динамика *периферических* двигательных нарушений зависят от локализации патологического процесса в тканях конечности (мышцах, нервах, костно-суставном аппарате или сосудах) и от характера патогенных факторов (ампутация, острая травма, острый или хронический воспалительный процесс, нарушения кровообращения).

В течение первых суток после острого поражения (повреждения) двигательных нервов происходит распад нейрофибрилл осевого цилиндра, его демиелинизация и фрагментация на мелкие глыбки. Этот процесс завершается к 7–10 дню с образованием лентовидного волокна, окруженного шванновской оболочкой, вокруг которой начинается разрастание нейроглии. Противодействующие этим дегенеративным явлениям компенсаторно-репаративные процессы в нерве связаны с прорастанием аксона мотонейрона по ложу нерва к терминали. Скорость роста нервного волокна прямопропорциональна степени его миелинизации. Мякотные нервы регенерируют со скоростью 0,3–1,0 мм в сутки, безмякотные — со скоростью 0,1–0,5 мм. Хирургическая пластика нервов (сшивание, сближение фрагментов нервного волокна) и применение стимуляторов роста нервной ткани (аппликация на зону поражения или системное введение препаратов) ускоряют репаративные процессы.

Потеря (ампутация) всей конечности или ее части требует соответствующих изменений в биомеханике движений, связанных с ее участием. Потеря нескольких пальцев рук вызывает затруднение схвата и манипуляционных действий, требует перераспределения и замещения функций сохраненных фрагментов кисти. Ампутация пальцев ног или части стопы (например, пяточной кости) влечет за собой нарушение опорных функций конечности и изменения в акте ходьбы. Основным механизмом компенсации двигательных нарушений при ампутации является викарирование (замещение) утраченных функций. Оно включает рабочую гипертрофию мышц сохранившихся проксимальных частей ампутированной конечности или мускулатуры парной конечности, усиление их кровоснабжения и интенсификацию трофических процессов. Происходит перестройка акта движения, его биомеханики: движение реализуется с избытком нервно-мышечных элементов, что приводит на ранних этапах компенсации к хаотичности и избыточности движений в парной конечности и фрагментах ампутированной конечности. Постепенно (длительность процесса пропорциональна тяжести нарушений) движения упорядочиваются, и между мышцами-антагонистами устанавливаются новые функциональные отношения, обеспечивающие реализацию нормального двигательного акта.

Компенсаторные перестройки при ампутациях конечностей осуществляются и в висцеральных системах организма. Они происходят и в кровоснабжении пораженной конечности, и в системной гемодинамике.

Из-за перераспределения нагрузки на мышцы плечевого пояса и туло
(например, при опоре на костыли) изменяется вентиляция легких, что
ме прочего, может отразиться на малом круге кровообращения.

Чем тяжелее травма конечности (чем больший ее фрагмент утерян),
большей степени в компенсации требуется участие центральной не
системы. Особенно большие функциональные нагрузки в приспособи
ных процессах, направленных на адаптацию человека к новым усло
жизнедеятельности, ложатся на кору больших полушарий и отрицат
сказываются на нервно-психическом статусе инвалида. В острый пост
матический период главенствуют аффективно-шоковые реакции; в по
дующий ранний восстановительный период (первый год после тра
преобладают явления невротизации. За ним следует период активной
пенсации двигательного нарушения, существенно варьирующий у па
тов как по продолжительности, так и по своим проявлениям. В этот пе
компенсации выделяют два основных типа нервно-психических реа
существенно влияющих на протекание компенсаторных процессов:
вый — *активно-приспособительный* (стенический) и второй — *пассивны*
тенический) типы реакций. В первом случае человек быстро адаптиру
новым двигательным возможностям и отличается активной жизненной
зицией. Пациент старается, по возможности, ничем не отличаться от
жающих, ежедневно тренируется, стремится быстрее вернуться к прои
ственной деятельности, а если она невозможна, то активно осваивает н
профессиональные навыки. Успешная социальная компенсация физиче
го дефекта позволяет максимально полно (из возможного) компенсир
и двигательные нарушения.

Для астенического типа нервно-психической реакции на двигатель
нарушение характерна повышенная психическая и соматическая утом
мость («раздражительная слабость»). Больные с такой реакцией не уве
в своих возможностях, тревожны, склонны к утрированному самоана
При ампутациях ног для них характерна боязнь падения, что может в
жаться в отказе от ходьбы, которая входит в обязательный реабилита
ный комплекс. Это приводит к неверию в результативность реабили
онных мероприятий, отказу от активных занятий и нежеланию акти
производственной и социальной деятельности. Как правило, при этом в
никают нарушения в висцеральных системах, что в отсутствие акти
тренировки моторной деятельности существенно снижает компенса
двигательных нарушений.

Процессы компенсации нарушений движений, происходящие на *спи
ном уровне*, как и при периферическом типе нарушений, опираются, в
новном, на механизмы замещения утраченных функций за счет расп
женных рядом сохранившихся нейронов или нервных клеток соседних
ментов. При нарушениях на уровне грудных и поясничных отделов сп
ного мозга подключается механизм так называемой плюрисегментиро
ной (множественной, объединяющей несколько сегментов) иннерва
скелетных мышц.

При избирательном поражении передних (двигательных) рогов спин
мозга (последствия полиомиелита, клещевого энцефалита, болезнь Гей
Медина и др.) возникает так называемый постполиомиелитический с
дром, симптоматической основой которого является вялый паралич м

конечностей и туловища. Процессы, направленные на компенсацию полиомиелита, основаны на восстановлении иннервации (реиннервации) пораженных групп мышц за счет ветвления нервных окончаний аксонов сохранившихся (в пораженных и соседних сегментах спинного мозга) мотонейронов и увеличения плотности нервно-мышечных синапсов на паралитичной мышце. Среди прочего, это выражается в устойчивом физиологическом феномене — появлении на электромиограмме так называемых укрупненных потенциалов двигательной единицы. За счет увеличения плотности нервно-мышечных окончаний на пораженной мышце организму удается в течение нескольких месяцев и даже лет после начала заболевания сохранить силу сокращений мышц на уровне, достаточном для совершения движения, пусть и ослабленного. Аналогичный механизм компенсации вялого паралича имеет место при патологии эфферентного отдела двигательной рефлекторной дуги — нервно-мышечного сочленения (например, вследствие аутоиммунного поражения холинергической передачи при миастении) или двигательных нервов (их демиелинизация при вибрационной болезни).

Если развитие полиомиелита (гибель клеток спинного мозга) приостанавливается, то сегментарному аппарату удается за счет описаной выше реорганизации двигательных единиц полностью или частично компенсировать двигательную патологию. За счет укрупнения двигательных единиц обеспечивается иннервация мышечных волокон меньшим числом сохранившихся мотонейронов спинного мозга. Но если гибель клеток передних рогов спинного мозга вследствие воспалительного процесса продолжается, то доля реиннервированных мышц на пораженной конечности уменьшается, нарастает дистрофия мышц и двигательная функция конечности прекращается.

Особый тип двигательных отклонений (и механизмов их компенсации) развивается при нарушении целостности задних (чувствительных) корешков спинного мозга одновременно у трех-четырех соседних сегментов. Такое спинальное двигательное поражение приводит к явлениям так называемого *псевдопаралича*, при котором на фоне морфологической сохранности эфферентной двигательной иннервации реализация моторного акта затруднена из-за нарушения (дисбаланса) тонических и фазических мышечных реакций. Неврологически явления псевдопаралича выражаются в нарушении проприочувствительности и атаксии, сочетании симптомов вялого и спастического паралича. Нарушение такого типа, если оно не охватывает целиком отдел спинного мозга (шейный, грудной, поясничный) и не сопровождается поражениями эфферентной иннервации скелетной мускулатуры, компенсируется у человека полностью с сохранением легкой дисметрии (несоизмерность движений; наблюдается промахивание при движениях, связанных с попаданием в цель).

Для двигательной патологии, связанной с нарушениями целостности спинного мозга, в большей степени, чем для периферической двигательной патологии и моторных нарушений, вызванных поражением высших уровней организации движений, характерна прямая корреляция между интенсивностью лечебно-реабилитационных мероприятий (физиотерапия, лечебная гимнастика и проч.), тренированностью пациента и скоростью восстановления утраченных функций. Чем раньше эти мероприятия начаты и чем более они адекватны виду двигательных нарушений, тем больше вероятность полного восстановления утраченных локомоторных функций.

Центры головного мозга вовлекаются в механизмы компенсации мото-
ных нарушений при локализации патологии на любом уровне системы дв-
жения, но в наибольшей степени они оказываются задействованными пр
поражении *корковых отделов двигательного анализатора* (сенсо-моторн
участков неокортекса). При остром повреждении моторных зон коры бо
ших полушарий человека (травмы, кровоизлияния) в развитии двигате
ной патологии прослеживается определенная периодизация.

Первый период развития корковых моторных нарушений, охватываю
отрезок времени от нескольких суток до полутора-двух недель после пов
ждения, характеризуется явлениями не спастического, как этого следов
ожидать при центральных нарушениях движения, а вялого паралича.
выражается в атонии мышц конечности, контрлатеральной зоне корков
поражения, и понижении сухожильных рефлексов. Это явление, аналог
ное спинальному шоку, получило название *диашиз* и связано с реакц
нервной ткани на травму или ишемию в виде глубокого запредельного т
можения, охватывающего всю систему регуляции движения.

Второй период развития корковых двигательных нарушений сопров
дается восстановлением мышечного тонуса и появлением тонических с
мов скелетной мускулатуры пораженной конечности, усилением защит
оборонительных рефлексов, периодическим подергиванием фрагментов
нечности (например, клонусов стопы), а иногда и целостных императив
двигательных актов. Эти симптомы связаны с выходом двигательных ц
тров из состояния торможения (диашиза) и проявлением дисбаланса в ц
трах регуляции движения.

Третий, основной и самый длительный, период развития рассматри
мой двигательной патологии выражается в формировании спастичес
паралича, проявляющегося в повышенном тонусе скелетной мускулат
пораженной конечности и трофических нарушениях в зоне иннерваци

Динамика развития процессов компенсации при корковых двигатель
нарушениях также имеет определенную временную периодизацию. Пер
ми восстанавливаются двигательные функции проксимальных отделов па
лизованной конечности, появляются простые, автоматизированные дви
ния. Хронологически позднее других и чаще всего не полностью восста
ливаются тонкие движения пальцев рук. Более быстрое и успешное вос
новление относительно простых (автоматизированных) двигательных фу
ций связано с их меньшей, чем у сложных произвольных движений, ко
кализацией (регулирующие их реализацию подкорковые центры оста
интактными). При локализации травматического поражения в левом по
шарии скорость и степень восстановления движений в конечностях (пр
сторонний гемипарез) зависят (у правшей) от сохранности речедвигате
ных функций. И наоборот — восстановление моторных компонентов р
происходит быстрее при постоянной двигательной нагрузке на верхние
нечности (тренировке), особенно правой руки. Эта закономерность свя
с близкой локализацией в левой височной извилине двигательных цен
правой руки и моторных центров речи и наличием нейрональных св
между ними, что позволяет им оказывать друг на друга положительные
низирующие влияния.

Устойчивость нарушений зависит от локализации и обширности деструкции ткани мозга, глубины и длительности тормозных реакций мозговых центров, которые структурно не пострадали, но их активность резко снизилась. Первыми восстанавливаются функции двигательных центров, топически расположенных непосредственно по периферии очага коркового повреждения. В случае изолированного поражения сенсорных корковых зон, ответственных за анализ глубокой мышечной (проприо) чувствительности, двигательные отклонения компенсируются быстрее, чем при поражении моторных зон (передней центральной извилины). Сочетанное поражение моторных и сенсорных зон компенсируется крайне плохо. Для компенсации поражения, охватывающего все слои коры, требуется значительно больше времени, чем при повреждении только верхних слоев данного участка коры. При распространении обширного очага повреждения нервной ткани коры на подкорковые образования (например, вследствие развития отека мозга или прорастания опухоли) компенсация нарушенных двигательных функций не бывает полной, при этом всегда имеют место остаточные паралитические явления.

Скорость и полнота компенсации центральных двигательных нарушений зависят от возраста пациента. Сходное по объему и локализации повреждение мозга у детей может быть компенсировано быстро и полностью (или с минимальными остаточными явлениями), но у взрослых оно потребует большего времени, а у пожилых пациентов приведет к выраженным остаточным нарушениям. Такая закономерность связана, прежде всего, с высокими пластическими возможностями нервной системы развивающегося мозга, где процесс функциональной дифференциации еще не завершился, и их снижением у «стареющего» мозга, переживающего состояние инволюции (обратного развития).

Способность к компенсации двигательных центральных нарушений существенно снижается в детском и подростковом возрасте по мере взросления. Примером может служить снижение компенсаторных возможностей при детских церебральных параличах — спастических параличах нижних и верхних конечностей, связанных с патологией внутриутробного развития (аутоиммунная агрессия к ткани мозга) или с повреждением двигательных центров переднего мозга во время родов (травма коры больших полушарий краями костей черепа при прохождении головки ребенка в узких родовых водах). При этом неврологическом заболевании в процессе созревания и дифференциации нервного аппарата двигательной системы мозг сталкивается с морфологической неполноценностью двигательных отделов коры и пытается компенсировать нарушение за счет сохранившихся участков нервной ткани. Выявление заболевания в первые месяцы жизни (с помощью проб на антитела в плазме крови, регистрации патологических рефлексов), его своевременная терапия (включая физиотерапию и лечебную гимнастику) стимулирует эти компенсаторные возможности, что, в итоге, позволяет максимально компенсировать последствия нарушений корковых двигательных центров. Если лечебно-реабилитационные мероприятия при детском церебральном параличе начаты в позднем детском или юношеском возрасте, то их эффективность резко снижается и они носят только паллиативный (облегчающий) характер — исправление контрактур суставов, снабжение ортопедическими аппаратами и т. п. Оперативное лечение миогенных контрактур суставов при центральных параличах, связанных с повышенным тонусом скелетных мышц, в подростковом и тем более взрослом возрасте

становится неэффективным: сухожильная пластика, направленная на у... нение мышцы и снижение ее ригидности дает только временный рез... — через несколько месяцев после операции контрактуры рецидивиру...

Основой компенсаторных процессов двигательной патологии в вы... отделах регуляции движения является активация нервной системы (мо... зация) резервных нейрональных связей двигательных и чувствительных ... лов коры с другими ее отделами и подкорковыми образованиями, форми... щих новые корково-подкорковые взаимоотношения. Одним из уника... свойств корковых отделов регуляции двигательной системы является сп... ность неспецифических диффузных элементов неокортекса и сенсорных ... ферентных) отделов замещать подвергшиеся деструкции моторные (эффе... ные) отделы. Для этого используются прямые проекции от чувствител... зон коры на подкорковые центры, через которые идет образование н... связей. В случае сочетанного повреждения (травмы) двигательных и чув... тельных зон неокортекса восстановление движений крайне замедлено, а ... повторных кровоизлияниях в головной мозг — никогда не бывает полны...

Механизмы компенсации центральных нейромоторных нарушений б... изучены в экспериментах на животных (собаках и кошках) с поэта... деструкцией периферических нервов, спинного мозга и коры больших ... лушарий. Их результаты позволили вскрыть некоторые закономерно... компенсаций нейромоторных нарушений, недоступные для клиниче... исследований. Односторонняя перерезка спинного мозга, произведе... после полной компенсации вялого паралича, вызванного до этого пере... чением моторных нервов конечности, воспроизводила не спинальную ... тологию, а предшествующий периферический паралич. Это означает, ... компенсация периферических двигательных нарушений происходила за с... перестройки в спинальных центрах.

В отличие от этого, разрушение корковых двигательных центров по... восстановления предшествующего поражения двигательных центров с... ного мозга лишь в общих чертах напоминало первоначальную картину с... нальных нарушений — в картине паралича преобладали корковые сим... мы двигательной недостаточности. Кроме того, разрушение корковых о... лов двигательного анализатора вслед за компенсированным спинальн... нарушением вызывает более глубокий дефект в двигательной функции в ... случае, если оно произведено на одноименной стороне, а не на противо... ложной, имеющей большее отношение к пирамидной иннервации дан... конечности. Эти факты показывают, что компенсация корковых двигате... ных нарушений носит более сложный характер, чем спинальных, и она пр... исходит не только (и не столько) за счет пирамидной системы, но и че... подключение экстрапирамидных неспецифических влияний (элементов)

3.5. Молекулярно-клеточные корреляты центральных двигательных нарушений и процессов их компенсации

Объективная оценка процессов, направленных на восстановление на... шенных двигательных функций (с помощью электрофизиологических, б... химических и прочих инструментальных методов), важна для определени...

характера и стадии патологического процесса и фазы его компенсации. Особенно информативны те проявления компенсации, которые специфичны для данного вида двигательного нарушения и для конкретного периода его развития.

В клинической практике для оценки патологических и компенсаторных процессов, сопровождающих нарушения двигательной системы, наиболее часто используют мио- и нейрографические методы (электромиография, треморография, рефлексография и т. п.). Примером нейрофизиологических (электрофизиологических) коррелят, отражающих адаптивные реакции центральной нервной системы на нарушение двигательных функций, может служить изменение электрической активности головного мозга при эпилепсии. Реакция на возбудительный патологический очаг, возникающий при эпилептическом приступе в виде параксизмальной (судорожной) активности нейронов коры больших полушарий, является выражением гиперактивности защитных механизмов. По степени выраженности этих признаков в регистрируемой (вне судорожного приступа) энцефалограмме и по частоте встречаемости в ней комплекса эпилептической готовности (так называемый комплекс «пик-волна») можно судить о тяжести заболевания, а по преобладанию указанных электрофизиологических проявлений в определенной зоне отведения (месте наложения электродов на скальп) — о локализации очага.

Несмотря на достаточную информативность таких электрофизиологических исследований, регистрируемые таким способом явления отражают только общие, суммарные проявления патологических и компенсаторных процессов. Уровень современных физиологических исследований позволил приблизиться к изучению механизмов развития и компенсации нарушений двигательных функций — нейрохимических, молекулярных и клеточных.

Одним из важнейших элементов молекулярно-биохимических механизмов компенсации нарушений, связанных с поражением высшего звена нервной регуляции движения — корковых отделов, являются нейропептидные системы. Выявлены специфические эндогенные пептидные факторы развития и компенсации пирамидных корковых двигательных нарушений. Те из них, которые сопровождают (и отражают) развитие патологии, связанной с односторонним повреждением сенсо-моторных зон неокортекса (выражающейся в патологической асимметрии тонуса скелетной мускулатуры правой и левой половины туловища), получили название пептидных факторов поэной асимметрии.

Факторы позной асимметрии — это группа эндогенных факторов из пяти или шести олигопептидов с молекулярным весом менее 2000 Дальтон состоят из функционально взаимосвязанных, но существенно отличающихся по своему аминокислотному составу пептидов. Среди них обнаружен аналог гипоталамического нейропептида вазопрессина (аргинин-вазопрессин). Идентифицированы два других фактора асимметрии, содержащих около 15 аминокислот, обладающие свойствами «правосторонних» и «левосторонних» пептидных факторов асимметрии, то есть веществ, проявление которых в спинномозговой жидкости связано с правой или левой стороной поражения двигательных центров коры больших полушарий. Особенностью этих соединений является их достаточно высокая термостабильность — они выдержива-

ют без существенной структурной конформации и снижения химич
активности 15-минутную инкубацию при температуре около 100°С. Ур
концентрации факторов позной асимметрии в спинномозговой жид
при двигательных нарушениях (церебральных параличах) прямопроп
нальна тяжести патологии, например, степени выраженности риги
скелетной мускулатуры.

Пептидные факторы позной асимметрии наиболее активны в течени
вых трех недель после деструкции ткани мозга (травмы, острого нару
мозгового кровообращения), и именно с их действием связано развити
вышенной чувствительности двигательных спинальных центров, генер
щих спастичность скелетных мышц. В конце указанного срока акти
этих факторов снижается, что связывают с появлением в ликворе
пептидов, отражающих компенсаторный процесс — факторов инакти
позной асимметрии. Факторы инактивации начинают появляться в с
мозговой жидкости раньше, чем обнаруживаются клинические и эл
физиологические признаки восстановления пораженных двигательных
ций, и могут служить ранним признаком компенсаторных процессов.

Получены данные и о молекулярных основах некоторых видов экстр
рамидной патологии. Так, при паркинсонических двигательных нару
ях в ликворе больных выявлены пептидные факторы, близкие по
строению к факторам асимметрии тонуса мышц при церебральных п
чах. В период максимального развития заболевания в крови больных
жается фракция эндогенных пептидов плазмы в зоне 300—2500 Дальто
фоне успешного лечения и компенсации экстрапирамидных двигате
нарушений «пробелы» в указанной фракции частично восполняются
тралюмбальное лечебное введение больным паркинсонизмом фракци
норских плазматических пептидов снижает ригидность скелетной мус
туры и способствует восстанавлению двигательной активности.

Приведенные факты демонстрируют значимость молекулярно-клето
механизмов в компенсации уже развившихся (то есть имеющих отчет
клинические проявления) центральных двигательных нарушений, но
бенностью молекулярных адаптивно-компенсаторных процессов являет
что они могут проявляться еще на скрытой (доклинической) стадии з
вания. При включении этих механизмов и их искусственной (лечебной
муляции развитие двигательных нарушений может быть предотвращен
их последствия сведены к минимуму. Особенно важна роль молекул
клеточных факторов компенсации при заболеваниях, имеющих нас
венно-генетическое происхождение.

Примером подключения молекулярных, клеточных и биохимических
ромедиаторных) компенсаторных процессов на различных стадиях
вития патологии (этапность компенсации) могут служить механизмы
правленные против развития болезни Паркинсона. Установлено, что о
из причин возникновения заболевания (точнее его эндогенным фак
риска) являются хромосомные нарушения, в частности, патология
CYP2D6, регулирующего (вместе с популяцией других генов) акти
цитохромной системы, обеспечивающей тканевое дыхание и метаб
биологически активных веществ. Цитохромы Р450, функция которых
сит от сохранности указанного гена, составляют семейство изоферм
локализованных в микросомальной фракции печени и осуществля

инактивацию токсических веществ. Недостаточность одного из цитохромов этой группы — цитохрома P4502D6 — приводит к неспособности гидроксилировать ряд веществ, входящих в состав природных соединений и лекарственных препаратов (например, дебрисоквина, входящего в состав препаратов, понижающих артериальное давление). В отличие от гидроксилированной формы, негидроксилированные в цитохромной системе вещества токсичны. При гетерозиготной форме мутации, когда поражен ген только одной из парных хромосом, компенсаторные процессы заключаются в заместительной функции парного участка хромосомы (*молекулярно-генетический уровень компенсации*) и риск возникновения болезни Паркинсона значительно ниже, чем при гомозиготной делеции или сочетанном нарушении группы близких по функции генов.

В последнем случае возможности молекулярной компенсации резко снижаются, что приводит к нарушению тканевого дыхания и извращению нормального метаболизма веществ. В организме накапливаются токсические продукты неполного окисления, в том числе и в виде свободных радикалов, обладающих агрессивными свойствами в отношении нервной ткани. Одним из основных элементов патогенного действия свободных радикалов является патологический сдвиг в обмене катехоламинов головного мозга и, прежде всего, дофамина. Нарушается окисление его свободных молекул (синаптического дофамина), в результате чего в ткани создается избыток перекиси водорода. Организм пытается компенсировать нарушение за счет напряжения антиоксидантных систем (*тканевой биохимический уровень компенсации*). Этот механизм остается эффективным, и заболевание не возникает, если в его этиопатогенез не вмешиваются дополнительные (провоцирующие) экзогенные факторы — микротравмы головного мозга, токсическая или сосудистая (возрастная) энцефалопатия, влияние отрицательных экологических факторов.

Если основная антиоксидантная система организма, глютатионовая, при прогрессировании патологических процессов не справляется с нагрузкой (оксидативным стрессом), то подключается резервная система, использующая в качестве субстрата меланин и ферменты, содержащие ионы железа (коферменты). Однако этот путь порождает не воду, как в обычных антиоксидантных системах, а две группы $OH^{\cdot}$, обладающие высокой степенью энергетической активности («вторичные» свободные радикалы) и усугубляющие по принципу замкнутого круга анормальный метаболизм дофамина. В этом случае нарушение обмена дофамина становится необратимым. В наибольшей степени от оксидативного стресса страдает черная субстанция среднего мозга, ее дофаминсодержащие нейроны.

В норме деятельность ядер стриарного комплекса, в том числе и регуляция движений, обеспечивается и зависит от баланса их медиаторных систем. За счет дофамина, выполняющего функции медиатора в нигро-стриарных связях, обеспечивается сдерживающее (тормозное) регуляторное воздействие двигательных ядер среднего мозга на хвостатое ядро и скорлупу. Дофаминергические аксональные терминали, идущие от клеток компактной зоны черной субстанции, проецируются на ГАМК- и ацетилхолинсодержащие нейроны указанных подкорковых структур — за счет этих синаптических контактов (с участием вставочных энкефалинергических ин-

тернейронов) и устанавливаются сбалансированные взаимоотношения
ответствующих систем.

Оксидативное поражение дофаминсодержащих клеток черной суб
ции приводит к снижению тормозных влияний на неостриатум и
медиаторного баланса в сторону преобладания ацетилхолин- и ГАМК-
ческих влияний. Функциональная активность хвостатого ядра и ско
усиливается, что и приводит к двигательной патологии. Для восста
ния равновесия подключается *медиаторно-синаптический уровень ком
ции*. Он выражается в усилении активности сохранившихся дофамин
жащих нейронов (возрастает синтез и выброс дофамина) и увеличени
ствительности рецепторов дофамина в ядрах неостриатума (максим
используются эффекты от поступающего на постсинаптические мем
медиатора). Это позволяет удержать баланс медиаторных систем на
сительно нормальном функциональном уровне.

Однако медиаторный механиз значительно слабее других описанных
видов компенсации центральных нарушений — как любой синаптич
процесс, он быстро истощается. Как правило, именно на данном эта
вития патологии появляются первые симптомы двигательных наруше
виде непостоянного, но прогрессирующего тремора рук и головы. Д
ления процессов компенсации применяется заместительная терапия —
дение препаратов, содержащих предшественник дофамина Л-ДОПА,
антагонистов холинергической системы. С той же целью производят
садку в головной мозг пациента донорской эмбриональной ткани, б
дофаминсодержащими клетками. Если собственные компенсаторные
можности организма исчерпаны, то перечисленные лечебные приемы
правило, оказываются малоэффективными, а их результат — временны
то же время аналогичные терапевтические мероприятия, проведенны
стадии реализации молекулярно-генетических и тканевых механизмов
пенсации (в частности, прием минимальных доз Л-ДОПА, «отвлека
свободные радикалы от эндогенного дофамина) могут предотвратить
тие двигательной патологии или сделать ее течение менее агрессивны

Глава 4. Компенсаторно-приспособительные реакции сенсорных систем*

4.1. Клинико-физиологические проявления нарушений сенсорных функций

Нарушения сенсорных функций возникают в результате органических или функциональных причин. Правильное обоснование диагноза, лечения, прогноза нарушений сенсорных функций и оценка результатов их коррекции требуют от врача знания физиологических особенностей регуляции этих функций при различных, в том числе и экстремальных, нагрузках. На основе этих знаний возможно реализовать как активацию системных и организменных компенсаторных механизмов — собственных физиологических, биохимических и биофизических, так и выбрать программно-технические средства восстановления утраченных сенсорных функций (например, протезирования).

Для решения упомянутых выше задач необходимо знать, во-первых, *диапазон отклонений* сенсорных параметров организма от среднестатистических, характеризирующих физиологическую норму; во-вторых, на основе клинико-диагностических исследований определить количественные и качественные *изменения сенсорных функций*, которые являются показателями патологии, и, в-третьих, в процессе выбора лечения учесть *клеточные* (местные), *органные и системные причины* развития патологических процессов в различных звеньях сенсорных систем.

Основные нарушения *зрения* соотносятся с изменениями: 1) световой чувствительности; 2) остроты зрения; 3) цветового восприятия; 4) полей зрения; 5) восприятия формы и объема объекта; 6) восприятия движения объекта.

Основные нарушения *слуха* связаны с изменениями: 1) восприятия интенсивности звука; 2) оценки частоты звука; 3) локализации пространственного расположения источника звука и его перемещения; 4) восприятия временной последовательности звуков и интервалов между ними.

При патологии в *вестибулярной системе* изменяются: 1) пороги чувствительности для угловых ускорений; 2) пороги чувствительности к линейным ускорениям; 3) пороги чувствительности к вертикально направленным ускорениям. Вестибулярные нарушения выявляются в виде: 1) изменений

* Глава написана доктором биологических наук И. А. Вартанян.

нистагма — его типа и направления; 2) ощущения направления дви после вращения; 3) точности указательной пробы: попадание пальцем в 4) направления наклона туловища после вращения и приведения поло головы прямо.

Основными показателями патологических процессов в *сомато-висц ной* системе являются: 1) нарушение чувствительности к силе раздраж повышение или снижение порогов (локальное, сегментарное или об 2) последовательность или сочетанность изменений различных видов вительности — тактильной, холодовой, тепловой, болевой (поверхностно глубокой); 3) изменения вибрационной чувствительности, то есть повы дифференциальных порогов по частоте вибраций и увеличение длитель ощущений после прекращения раздражения; 4) нарушение оценки рас ния между двумя точками на коже; 5) нарушения формирования простр венного образа объекта.

Все перечисленные нарушения чувствительности относятся к экс *цептивным соматическим системам*. Глубокая чувствительность обус на стимуляцией рецепторов, расположенных внутри тела: это пропри цепторы и вестибулярные рецепторы. О нарушениях в *проприоцепт системе* свидетельствуют изменения: 1) правильности определения су тивного положения конечностей и ориентации их частей друг относи но друга; 2) порогов восприятия человеком движения суставов (в гра 3) мышечной силы, необходимой для поднятия и удерживания пред измеряемой специальными приборами.

При патологических процессах во *вкусовой системе* отмечаются: менения порогов чувствительности к соленому, сладкому, горькому слому; 2) вкусовые парестезии (вкусовое ощущение, не связанное с в выми раздражителями); 3) извращенное вкусовое ощущение; 4) изме вкусового предпочтения.

При патологии в *обонятельной системе* наблюдаются: 1) изменени паховой чувствительности — аносмия (отсутствие), гипосмия (резкое ление) или паросмия (повышение порогов на запахи и снижение сп ности к узнаванию запахов); 2) извращение восприятия запахов.

Упомянутые нарушения сенсорных функций связаны с развитием логического процесса в периферических и (или) центральных отдела ственно сенсорных систем, а также в различных отделах мозга. И сенсорные нарушения отражают патологию органов, связанных с дуемой сенсорной системой лишь опосредованно — через нервную или гуморально.

4.2. Зрительная система*

Современные физиологические методы позволяют оценить рабочий пазон зрительного анализатора, диагностировать поражения разли отделов глаза и головного мозга, эффективно провести коррекцию м аномалий развития и поражений зрительной системы.

* При написании данного раздела были использованы материалы, предста доктором биологических наук Ю. Е. Шелепиным.

Регуляция и коррекция в оптической системе глаза. Совокупность преломляющих сред глаза: роговицы, водянистой влаги, хрусталика и стекловидного тела образуют *оптическую систему глаза*, которая является системой центрированной.

В норме размеры глаза и степень преломления оптических сред (преломляющая сила) варьируют в очень малых пределах.

Преломляющая сила роговицы колеблется в пределах 38,0–46,0 диоптрий (D), хрусталика — 15,0–23,0 D, общая преломляющая сила глаза (роговица и хрусталик) — 53,0–71,0 D, длина оси глаза — 19,0–30,0 мм. Отклонения в длине оси глаза, как и аномалии рефракции роговицы или хрусталика, приводят к изменению фокусного расстояния и, соответственно, к миопии или гиперметропии. При миопии преломляющая сила глаза велика — изображение удаленных предметов фокусируется перед сетчаткой, в стекловидном теле, человек плохо видит далеко расположенные предметы. При гиперметропии преломляющая сила глаза мала, и изображение фокусируется за сетчаткой, человек плохо видит близко расположенные предметы. Оба эти недостатка компенсируют с помощью очков или контактных линз. Различие кривизны роговицы в вертикальной и горизонтальной плоскостях является причиной изменения ее преломляющей силы. Этот недостаток называется *астигматизмом*. Если он больше 0,5 D, необходима коррекция зрения с помощью линз или очков. Они позволяют компенсировать астигматизм практически полностью.

Глаз является оптическим фильтром, поскольку роговица и хрусталик не пропускают ультрафиолетовое и частично инфракрасное излучение, а макулярный пигмент — синюю часть спектра света.

После удаления хрусталика при катаракте сетчатка подвергается опасности поражения ультрафиолетовыми лучами. Искусственные хрусталики, которые устанавливают человеку после операции по поводу катаракты (помутнение хрусталика), содержат желтый пигмент, полностью предохраняющий сетчатку от вредного ей ультрафиолета.

Преломляющая сила глаза существенно зависит от радиуса кривизны роговицы, который определяется упругостью роговицы и внутриглазным давлением. Если последнее постоянно, то, изменяя упругость роговицы, можно менять рефракцию глаза. Это используют хирурги для компенсации близорукости с помощью метода радиальной кератотомии (см. курс офтальмологии). Другой способ коррекции близорукости — с помощью контактных линз, которые уменьшают внешний радиус кривизны роговицы и, соответственно, ее преломляющую силу. Таким образом, компенсация недостатков роговицы возможна только при помощи внешних воздействий — хирургических и оптических, внутрисистемных механизмов коррекции нет.

Регуляция количества света, падающего на световоспринимающую поверхность фоторецепторов, осуществляется за счет изменения диаметра зрачка. Зрачок, таким образом, выполняет важнейшую функцию адаптации зрительного восприятия к изменяющимся условиям световой среды. Он, однако, лишь частично регулирует изменение светового потока, падающего на сетчатку. Дальнейшая регуляция светового потока происходит за счет перестройки рецептивных полей клеточных элементов сетчатки и свойств пигментного эпителия (см. «Основы физиологии человека» том 2, гл. 16). В сумерках зрачок расширен, и острота зрения падает, особенно у лиц, имею-

щих миопическую рефракцию. Механизм «сумеречной близорукости» з
зан с тем, что расширение зрачка увеличивает неравномерность пре
ния световых лучей (аберрацию глаза). Компенсация недостаточной ос
ты зрения в сумерках при миопии возможна только с помощью вн
оптических линз.

Баланс между аберрацией и дифракцией. Оптической системе глаз
гда присущи погрешности изображений — *сферическая и хромати
аберрации и дифракция. Сферическая аберрация* обусловлена тем, что л
проходящие по краям зрачка, преломляются сильнее, чем лучи, про
щие через его центр. При малых размерах зрачка влияние сферич
аберрации на качество восприятия объекта незначительно, но при р
рах зрачка более 4 мм качество изображения на сетчатке глаза значит
ухудшается. Сферическая аберрация также зависит от радиуса кри
хрусталика, увеличиваясь, как правило, с ростом его кривизны.

Хроматическая аберрация — это свойство оптической системы глаза
занное с различиями показателя преломления его прозрачных сред в з
симости от длины световой волны: падающий на хрусталик паралле
пучок белого света фокусируется не в одной, а в разных точках сет
Лучи из середины спектра белого света образуют четкое изображени
сетчатке, тогда как красные лучи (длинные волны) будут собираться в т
лежащей за сетчаткой, а фокус синих лучей (короткие волны) распола
перед сетчаткой. Величина хроматической аберрации для крайних длин
видимого спектра в среднем составляет 1,3 D. Хроматическая аберрация
влияет на остроту зрения, что объясняется чувствительностью глаза при
ных условиях освещения к узкой области светового спектра.

Дифракция — это нарушение прямолинейного распространения
наблюдающееся при прохождении световых пучков мимо краев пред
Изображение точечного источника света на сетчатке имеет вид кр

диаметром $\lambda\frac{f}{d}$, где d — диаметр зрачка, f — фокусное расстоя

а λ — длина волны. Следовательно, чем больше диаметр зрачка, тем м
ше пятно светорассеяния и больше резкость изображения. Таким обр
размер зрачка определяет качество изображения на сетчатке при ус
правильной фокусировки: при широком зрачке ухудшение изобра
происходит в результате аберрации, а при узком — за счет дифра
Сосуществование аберрации и дифракции обеспечивает максима
остроту зрения и минимум искажений изображений при разных ур
освещенности.

Аккомодация глаза и ее приспособительное значение. Хрусталик г
счет изменения его кривизны позволяет регулировать резкость изобра
на сетчатке предметов, находящихся на разном расстоянии, и являет
новным аппаратом аккомодации. *Аккомодация глаза* — приспособле
к ясному видению предметов, находящихся на разных расстояниях, п
ством фокусировки изображения на сетчатке в результате непроизво
изменения рефракции глаза. Аккомодация обеспечивается согласов
работой трех элементов — цилиарной мышцы, цинновой связки и хр
ка, ее объем измеряется в диоптриях.

Пределы удаленности объектов, на которые может фокусироваться глаз, то есть в пределах которых возможна аккомодация, называются *дальнейшей и ближайшей точками ясного зрения*. Для нормального глаза дальнейшая точка, фокусируемая без усилий, лежит в бесконечности, а ближайшая — на расстоянии, зависящем от возраста нормального глаза. У пожилых людей пределы аккомодации сужаются, а после 60 лет аккомодация практически отсутствует. Это возрастное состояние глаз, связанное с потерей эластичности хрусталика, называется *пресбиопией*. Максимальный объем аккомодации соответствует возрасту 10 лет и составляет в среднем 14 D, а для 20–30 лет — 8 D. С возрастом объем аккомодации убывает почти по линейной зависимости в связи с потерей упругости и эластичности всех трех элементов аппарата аккомодации. После 60 лет объем аккомодации практически равен нулю.

Снижение объема аккомодации корректируется с помощью собирающих линз, усиливающих рефракцию глаза. Возможность аккомодации зависит от функционального соотояния организма — ухудшение наблюдается при утомлении и большой физической нагрузке, при гипоксии и т. д. Перенапряжение зрения в процессе учебы или работы также приводит к изменениям аккомодации. Например, если человек со скрытой и некорригированной гиперметропией вынужден выполнять работу на близком расстоянии и, таким образом, излишне напрягать аккомодационный аппарат, у него может развиться патологическое состояние — *спазм аккомодации*, снижение способности компенсации четкости изображения на сетчатке за счет аккомодации. Чтобы устранить этот спазм, требуется воздействие на аккомодационный аппарат для его разгрузки, например, атропинизация глаза или тренировочные упражнения для глаз, описанные в курсе офтальмологии.

Световая чувствительность, адаптация глаза к уровням яркости и острота зрения. Пороги *световой чувствительности* (абсолютные, разностные или дифференциальные) даже для здоровых людей различаются в широких пределах. Максимальной световой чувствительности глаз достигает после длительного пребывания в темноте. Световая чувствительность достигает максимума к 20-ти годам и постепенно падает до половины к 50-ти годам. Световая чувствительность 60-летнего человека составляет, как правило, треть от максимальной.

Наиболее часто встречающимся расстройством светоощущения является резкое ухудшение зрения в условиях пониженного освещения. В сумерках, ночью, в условиях искусственного затемнения возникает нарушение зрения, называемое *куриной слепотой* или *гемералопией*. В основе гемералопии лежат ограниченные изменения палочковых клеток сетчатки, связанные с недостаточной выработкой родопсина. Родопсин на свету разлагается на ретинен и опсин, а в темноте происходит восстановление родопсина при участии витамина А. Поэтому для предупреждения и лечения эссенциальной гемералопии, связанной с недостатком витамина А, необходимы полноценное витаминизированное питание и защита глаза от воздействия больших яркостей, приводящих к функциональной недостаточности родопсина палочковых клеток сетчатки.

Максимальная величина контрастной чувствительности приходится на 25 лет и сохраняется в большинстве случаев до 50 лет, после чего идет на снижение. Все виды световой чувствительности позволяют оценить состояние зрительной функции и диагностировать уровень поражения зрительной системы (таблица 4.1.)

Табл.

Нарушения показателей зрения при различной локализации патологического процесса.

Показатели	Уровни поражения	Причины нарушения	Симптомы
1	2	3	4
Световая чувствительность	Оптическая система глаза	Помутнение роговицы, хрусталика	Ход кривой адаптации меняется (рецепторный аппарат не нарушен)
	Рецепторный аппарат	Первичный рецепторный процесс, гипоавитаминоз А, пигментная дегенерация сетчатки	Снижена абсолютная вительность, кривая тации растягивается, ференциальные свет пороги увеличиваются. Увеличивается дифф циальный порог ко вого зрения на стим высокой яркости
	Нерв	Неврит зрительного нерва	Повышение абсолютн порогов, удлинение времени адаптации
	Наружное коленчатое тело, внутренняя капсула	Травма, опухоль, сосудистые поражения	Изменения абсолютн чувствительности не янны, после отека про дят, кроме локализа патологического про области полной слеп скотомы
Острота зрения	Оптическая система глаза	Нарушения регуляторных механизмов аккомодации и конвергенции: спазм или слабость циллиарной мышцы, уплотнение и изменение эластичности хрусталика — травма, старение, инфекция, косоглазие	Близорукость, дальнозоркость
	Сетчатка, зрительные центры	Сосудистые нарушения, отек, отслойка сетчатки, травмы, опухоль, кровоизлияние	Сопутствующие изме остроты зрения в со ных участках полей
Цветовое восприятие	Колбочковый аппарат сетчатки	Первичный рецепторный дефект — цветовая слепота. Вторичное поражение колбочек	Цветоаномалия. Увеличение диффере альных порогов на с и насыщенность цве тона
	Наружное коленчатое тело	Кровоизлияние, опухоль	В остром периоде — нарушение цвета
	Затылочная доля — кора, белое вещество	Опухоль, травма, кровоизлияние, эпилептический очаг	Слабовыраженные изменения

1	2	3	4
Поле зрения	Сетчатка	Пигментная дегенерация, опухоль, глаукома, кровоизлияние	Концентрическое сужение поля зрения
	Зрительный тракт до хиазмы		
	Область хиазмы	Опухоль или аневризма внутренней сонной артерии, расширение 3-го желудочка	Скотома в височной половине сетчатки глаза на стороне повреждения Биназальная гемианопсия
	Центральная часть хиазмы	Опухоль гипофиза	Битемпоральная гемианопсия в начальных стадиях Верхневисочная гемианопсия
	Выше области хиазмы	Опухоль	Гомонимная гемианопсия (правые поля зрения поражаются при левосторонней латерализации патологического процесса и наоборот)
	Затылочная кора:		
	органические нарушения	Опухоль, кровоизлияния, травма	Центральная скотома, иногда — диффузные нарушения
	функциональные нарушения	Эпилепсия, мигрень, истерия	Скотома на время приступа
Восприятие формы и объема объекта	Роговица	Врожденное или травматическое изменение кривизны (анизокария)	Искажение изображения на сетчатке
	Мышцы глаза	Органические и функциональные нарушения	Косоглазие
	Затылочная, теменнозатылочная, височнозатылочная кора	Травма, эпилепсия, острая мигрень	Нарушение глубины расположения объекта, уменьшение его размеров, искажение контуров объекта

Адаптация глаза — приспособление глаза к изменяющимся условиям освещения. Различают две разновидности адаптации: темновую, возникающую при уменьшении яркости фона до значительно более низкого уровня, и световую, возникающую при увеличении яркости от малого ее значения до некоторого высокого уровня.

Благодаря адаптации, зрительная система функционирует в широком диапазоне яркостей — от 1 до 10 кд/м. За счет изменения абсолютной световой чувствительности зрительной системы, которая в десятки и сотни тысяч раз повышается в темноте (темновая адаптация), становится возможным восприятие очень слабых источников света. Световая чувствительность при световой адаптации понижается при переходе от меньшей освещенности к большей.

Изменение чувствительности глаза человека при переходе от яркого света в полную темноту — *темновая адаптация* — продолжается несколько часов, но уже к концу 1-го часа чувствительность глаза к свету увеличивается

в 10000—100000 раз. Световая адаптация происходит значительно бы
при средних яркостях составляет 1—3 мин. Столь большие изменения
вой чувствительности типичны только для глаз человека и тех жив
сетчатка которых содержит палочки. Темновая адаптация свойственна
бочкам, она заканчивается быстрее, и чувствительность колбочек во
лишь в 10—100 раз. Диапазон адаптации свидетельствует о значите
компенсаторно-приспособительных возможностях зрительной систе

При изменении уровня яркости засветки поля зрения автоматически
чаются механизмы, обеспечивающие адаптационную перестройку
Так, уменьшение пороговой яркости при темновой адаптации включ
ханизм перехода от колбочкового зрения к палочковому. При этом про
дит компенсаторное расширение зрачка, а также увеличение разме
цептивных полей ганглиозных клеток сетчатки и концентрации свет
вительных веществ в зрительных рецепторах. Процесс темновой ада
зависит от уровня яркости предварительной засветки глаз (уровень
тации). Чем выше последний, тем позже проявляется переход от кол
вого зрения к палочковому.

Острота зрения — это способность зрительной системы обнар
мельчайшие изменения в форме воспринимаемых изображений. Он
сит как от *физических параметров световых раздражителей* — среднет
ня освещенности зрительного раздражителя (теста) и контраста теста
так и от *физиологических характеристик зрения* — контрастной чувст
ности глаза и уровня его адаптации к освещенности. Острота зрения
ряется величиной, обратной углу зрения, минимального по размеру,
воспринимаемого объекта.

Плотность колбочек является вторым после оптических свойств
фактором, определяющим остроту зрения. Теоретически, чтобы ф
глаза была согласована с лимитом его оптической разрешающей спо
сти, область рассеяния света должна затронуть не меньше трех рец
что практически и имеет место. Таким образом, нервный отдел зри
системы полностью согласован с оптическим и соответствует предел
ниченному физическими свойствами света — его волновой природой.

Острота зрения определяется также организацией нейронной се
чатки — размерами и активностью рецептивных полей. При световой
тации размер рецептивных полей уменьшается, при темновой — уве
ется. Размеры рецептивных полей отражают приспособление зритель
темы к постоянно изменяющимся условиям внешней среды. Поэтому
жение остроты зрения может быть диагностическим признаком нар
как оптического, так и нервного отделов зрительного анализатора.

Бинокулярное зрение. *Бинокулярное зрение* — это зрение с помощью
глаз, что следует из самого термина. *Бинокулярное зрение обеспечивает
чение единого сочетанного зрительного образа.* Все точки пространства
рые воспринимаются двумя неподвижными глазами, составляют *об
зрения.* Область пространства в пределах общего поля зрения, которую
оба глаза одновременно, называют *бинокулярным зрительным полем.* Би
лярное зрение осуществляется в результате совместной деятельности
сорных и моторных систем обоих глаз, обеспечивающих одновремен
правление зрительных осей каждого из глаз на объект фиксации взо
теря зрительных ощущений в какой-либо части поля зрения называ
фектом поля зрения и имеет диагностическое значение.

Построение единого образа возможно только при условии одновременного раздражения центральных ямок сетчаток или симметрично расположенных по отношению к ним точек обеих сетчаток, так называемых корреспондирующих точек, функционально связанных друг с другом и возбуждаемых одинаковыми стимулами. Если изображение объекта попадает на несимметричные, диспарантные точки сетчатки обоих глаз, то возникает двоение (диплопия) — важный диагностический симптом.

Зрительные дисфункции и их причины. Зрительная система устраняет некачественное изображение благодаря собственным регуляторным и компенсаторным механизмам. Однако, если при фиксации взора проекции объекта не попадают на корреспондирующие точки в фокальных областях двух сетчаток, возникает *косоглазие (страбизм)*. Раннее предупреждение косоглазия при амблиопии возможно на основе измерения рефракции у новорожденных и у грудных детей в начале критического периода развития зрительной системы и фовеальной фиксации. При наличии гиперметропии, превышающей значения, характерные для этого возраста, необходимо назначение очков даже грудным детям на время бодрствования.

Возникновение патологии в любой из шести наружных глазных мышц, в проводящих путях или центрах иннервациии мышц (IV, VI и III пары черепно-мозговых нервов и их ядер в стволе мозга) приводит к двоению изображения при определенном направлении взора.

Горизонтальные движения глаз управляются нейронами, расположенными в парамедиальной ретикулярной формации варолиева моста. При патологических процессах, затрагивающих эту зону мозга, возникает паралич горизонтального смещения глаз в сторону очага поражения. Вертикальные движения глаз регулируются нейронами, также расположенными в этой области мозга, но управление глазными мышцами осуществляется из ретикулярной формации среднего мозга, расположенной под передними буграми четверохолмия. Рефлекторным изменением направления взора управляют нейроны верхних бугров четверохолмия и премоторной области коры (поле 8). Поражения мозжечка приводят к нарушениям следящих движений глаз, фиксации взгляда и саккад (быстрых движений глаз). Если патологический процесс затрагивает поле 7 теменной коры, больной перестает обращать внимание на зрительное раздражение, исходящее из поля зрения, противоположного месту поражения; это так называемое *зрительное игнорирование*. Оно возникает при патологии правого полушария и очень редко встречается при левосторонних поражениях, что важно для диагностики патологических процессов.

Изменения световой чувствительности возникают при патологических изменениях в оптической системе глаза, сетчатке, проводящих путях и центрах зрительной системы. Помутнение роговицы и хрусталика в результате травм, обменных и возрастных изменений приводит к повышению абсолютных порогов световой чувствительности, которое связано со степенью поглощения света в проводящих средах, причем ход адаптации не меняется по сравнению с нормой. Если у человека нарушена функция сетчатки, что является важным диагностическим признаком, то снижается не только световая чувствительность, но одновременно замедляется адаптация. Повышение световых порогов с нарушением адаптации глаза отмечается при пигментной дегенерации сетчатки, приобретенной гемералопии, врожден-

ном недостаточном развитии палочкового аппарата, при глаукоме
шении внутриглазного давления). При пигментной дегенерации се
ее отслойке, неврите зрительного нерва повышаются также поро
никновения фосфена (цветовое ощущение при раздражении глаза
сами постоянного тока), что является также важным диагностическ
знаком.

Нарушения цветового зрения связаны с патологией колбочкового
сетчатки. Врожденные нарушения цветоощущения передаются по на
ву, как рецессивный признак, связанный с Х-хромосомой. Снижени
вительности к красному цвету называется протанопией, к зеленому —
теранопией и к синему — тританопией. Протанопы воспринимают
цвет, как черный, серый, коричневый, иногда зеленый. Для дейте
затруднения вызывает оценка зеленого цвета и его оттенков, а трита
различают желтый и синий цвета, а фиолетовый воспринимают, ка
ход от синего к черному. Полная цветовая слепота встречается очен
при ней отмечается резкое нарушение световой адаптации и также
ние остроты зрения. При этом нарушении в колбочках вместо зри
пигмента йодопсина содержится родопсин.

Нарушение палочкового аппарата сетчатки приводит к уменьше
собности к темновой адаптации в связи с нарушением синтеза ре
Расстройство остроты зрения возникает преимущественно при по
оптического аппарата глаза и нарушении регуляторных механизмов —
модации (состояние цилиарной мышцы и уменьшение эластичност
лика) и *конвергенции* (косоглазие). Изменение остроты зрения при
гии сетчатки является не ведущим, а сопутствующим нарушением
ражениях центральных отделов зрительной системы острота зрения
чески не меняется (таблица 4.1).

Нарушение полей зрения — важнейший диагностический призна
лизации патологического процесса в зрительной системе. При па
ее периферических отделов (например, первичных или вторичны
нативных изменений сетчатки) отмечается концентрическое с
поля зрения. Локальные кровоизлияния в сетчатку приводят к ч
му выпадению поля зрения. По мере обратного развития патоло
очага дефект полей зрения постепенно уменьшается, и в конечно
зрение восстанавливается. В случае поражения зрительного тра
место односторонний дефект поля зрения. При поражении наруж
хиазмы, где проходят непересекающиеся зрительные волокна, с
поле зрения в наружной (височной) половине глаза на стороне п
ческого процесса. При расширении третьего желудочка мозга пр
ся нарушение внутренних полей зрения с обеих сторон (биназа
мианопсия). Локализация патологии в центре хиазмы (например,
холи гипофиза) приводит к выпадению наружных полей зрения
сторон. Несмотря на изменение полей зрения в вышеописанны
свето- и цветоощущения, дифференциальные пороги не меняю
патологических процессах в зрительной коре выпадает центра
поля зрения.

Восприятие контура и размера зрительного объекта изменяется
шениях как в оптическом аппарате, так и в нервных звеньях зр
системы. Особо выраженные дефекты восприятия наблюдаются

кории (различное преломление света в вертикальном и горизонтальном направлениях роговицы). Небольшую анизокорию компенсируют зрительно-моторные координации. Косоглазие также является причиной ошибок при оценке человеком места расположения зрительного раздражителя. Патологические процессы в затылочной, затылочно-височной и затылочно-теменной областях приводят к неправильному восприятию пространственных отношений между зрительными объектами, нарушается оценка удаленности их от наблюдателя, искажается их взаимное расположение, изменяется оценка контуров объектов, появляются затруднения в узнавании предметов вплоть до агнозии.

Повреждения лобных отделов больших полушарий мозга сопровождаются затруднениями в зрительно-пространственной ориентации человека. Таблица 4.1 суммирует основные изменения показателей зрения, а также причины их нарушений при различной локализации патологических процессов.

Сложные формы зрительных нарушений — изменения восприятия движения объектов, их константности, поиск скрытых фигур, зрительные галлюцинации наблюдаются при самых различных локализациях очагов поражения и заболеваниях мозга и рассматриваются в курсе неврологии.

4.3. Слуховая система

Более 5% населения трудоспособного возраста в промышленно-развитых странах имеют нарушения слуха. Почти у 2% слух существенно снижен и речевое общение затруднено. Эти люди нуждаются в специальной сурдологической помощи. Оценка степени и характера повреждения слуховой системы является предметом *аудиологии* — клинической дисциплины, использующей различные методы диагностики, выявляющей уровни и степень тяжести нарушения слуха больных. Клинико-гистологические исследования органов слуха показали соответствие между местом и объемом повреждения рецепторов органа Корти и нарушением слуха по частотной шкале на аудиограмме.

Повреждающие факторы. Факторами поражения волосковых клеток (ВК) улитки внутреннего уха являются: 1) шум или тоны большой интенсивности и длительности; 2) действие химических веществ — ототоксиков (например, введение человеку антибиотиков в больших дозах в лечебных целях); 3) инфекционно-аллергические факторы (например, гриппозная инфекция, корь, дифтерия и др.); 4) сосудистые нарушения, возникающие во внутреннем ухе; 5) сочетание разных факторов.

Воздействие на ухо человека монохроматического шума и тонов интенсивностью более 140 дБ над уровнем 0,00002 Па повреждает наружные волосковые клетки (НВК) Кортиева органа (акустическая травма). Повреждающее действие тонов локализовано преимущественно в области чувствительности рецепторов к частоте данного тона. Например, тоны высокой частоты повреждают волосковые клетки Кортиева органа, расположенные у основания улитки внутреннего уха.

Некоторые антибиотики аминогликозидного ряда обладают ототоксическим действием (в частности, стрептомицин, неомицин, гентамицин, канамицин). Эти антибиотики разрушают наружные волосковые клетки в базальной части улитки, причем нарушается восприятие высоких частот. Ото-

токсическим действием обладают также производные салициловой ки
(например, большие дозы аспирина). Разрушение волосковых клеток в
зальной части улитки отмечается также при тяжелом течении инфек
ных заболеваний — гриппа, коклюша. При совместном действии разл
неблагоприятных факторов повреждающее влияние каждого из них у
вается.

Существуют традиционные способы защиты слуха человека от вре
воздействий. Это уменьшение действия шума с помощью различны
способлений (наушники, вкладыши). Для снижения активности ото
ческих соединений используются вещества — мембранные протекторы
пример, нейропептиды, гепарин) и адаптогены (например, элеутеро
алоэ и др.)

Основными причинами поражения проводящих путей и центров
вой системы являются: травмы головы, затрагивающие сосудистые на
ния, опухоли мозга, эпилептогенные очаги.

Защитно-приспособительная роль мышц среднего уха. Защитная роль м
среднего уха — их сокращение — наиболее четко выражена при воздей
звуков большой интенсивности — 90 дБ и более. В результате действие
ных звуков на слуховые рецепторы ослабляется. Если мышцы средне
парализованы из-за патологического процесса, нормальное восприятие
ких звуков нарушается, при этом возрастает опасность акустической т
мы.

Мышцы среднего уха выполняют также важную роль в регуляции и
сивности воспринимаемых звуков на фоне собственной речи. Порог а
ции стапедиального мускула при включении голоса на 36 дБ ниже, че
действии проводимых по воздуху звуков от посторонних источников.
вительность слуха находится, таким образом, под центрифугальным к
лем, реализуемым уже на уровне мышц среднего уха. Сокращение м
среднего уха во время собственной речеголосовой активности несет пр
собительные функции: оно уменьшает действие высокочастотных з
почти на 50 дБ, а низкочастотных — на 20 дБ, тем самым компен
маскирующее действие помех.

При нейросенсорной тугоухости, когда нарушено восприятие прово
по воздуху высокочастотных звуков, сокращение стапедиального мус
время речеголосовой активности играет большую роль для увеличени
борчивости слышимого звукового материала. При этом разборчивость
принимаемой речи от внешних источников возрастает, поскольку маск
щий эффект собственного голоса на одновременно воспринимаемые
при сокращении мышц среднего уха уменьшается. Антимаскирующее д
вие стапедиального рефлекса носит превентивный характер: начало со
ния стапедиального мускула на 150 мс опережает возникновение голос
ким образом, мышцы среднего уха являются дорецепторным защитно
способительным активным механизмом регуляции интенсивности вне
стимула и повышения помехоустойчивости слуха.

**Особенности структурно-функциональной организации волосковых к
внутреннего уха как основа предотвращения их повреждения**

Неоднородность волосковых клеток. В процессе восприятия звука м
нические колебания гидродинамической системы улитки (первый ч
ный фильтр) дополняются и усиливаются активными механизмами р

торных волосковых клеток органа Корти, расположенных на базилярной мембране (второй частотный фильтр) («Основы физиологии человека» т. 2, гл. 16). Один ряд внутренних волосковых клеток, имеющих форму бутылки, и три ряда наружных волосковых клеток цилиндрической формы, покрытых на апикальном конце стереоцилиями, иннервируются афферентными волокнами — дендритами клеток спирального ганглия. Одна внутренняя волосковая клетка через дендриты связана со многими (до 10) аксонами слухового нерва. Несколько наружных волосковых клеток связаны всего с одним аксоном (до 20 клеток на протяжении базилярной мембраны в 0,6 мм). Афферентные волокна иннервируют преимущественно наружные волосковые клетки 2-го и 3-го рядов (при отсчете от ряда внутренних волосковых клеток) , а эфферентные волокна подходят в основном к наружным волосковым клеткам 1-го и 2-го рядов, дают много веточек, захватывают большую длину рецепторной поверхности (до 2 мм). Эфферентные волокна берут начало в верхнеоливарном комплексе и распределяются на ипси- и контрлатеральные эфферентные пучки.

Неоднородность структуры волосковых клеток и их иннервации являются основой компенсаторно-приспособительных реакций на уровне периферического отдела органа слуха. Множественность иннервации внутренних волосковых клеток обеспечивает их надежное функционирование в условиях начальной стадии повреждения: несколько аксонов слухового нерва дублируют функцию клетки, передавая информацию в кохлеарные ядра. Широкие рецептивные поля и обильная эфферентная иннервация наружных волосковых клеток лежат в основе их регуляторных функций. В частности, суммация афферентных сигналов с множества наружных волосковых клеток, даже при дефиците их функций, способствует получению усиленного сигнала в центрах и, соответственно, формированию эфферентного сигнала по путям обратной связи, в свою очередь, регулирующим функциональное состояние слуховых рецепторов.

При разрушении наружных волосковых клеток ототоксическими агентами пороги реакций афферентных волокон (в основном, это волокна от внутренних волосковых клеток) повышаются. Степень повышения порогов зависит от того, какой ряд наружных волосковых клеток повреждается и каков объем повреждений. При повреждении всех наружных волосковых клеток чувствительность слуха ухудшается на 40–45 дБ. При разрушении внутренних волосковых клеток пороги их реакций на звук повышаются на 80–100 дБ, что соответствует полной глухоте.

Наружные волосковые клетки 1-го, 2-го и 3-го рядов функционально неоднородны. Основную функцию восприятия средней и высокой интенсивности звуков разной частоты выполняют внутренние волосковые клетки. В то же время, наиболее высокую чувствительность и частотную избирательность органа Корти обеспечивают не внутренние, а наружные волосковые клетки. Частотная избирательность слуховых нейронов формируется за счет влияния на наружные волосковые клетки волокон ипсилатеральной эфферентной системы: их перерезка повышает пороги на 20–30 дБ. Перекрестная оливокохлеарная система на частотную избирательность не влияет. Максимальное количество эфферентных окончаний находится на наружных волосковых клетках 1-го ряда. Их эфферентная активность является структурно-функциональной основой *регуляции* частотного восприятия. Акустиче-

ская травма в наибольшей степени повреждает именно наружные во
вые клетки. При длительном действии сильных звуков, когда повреж
и внутренние волосковые клетки, патологические процессы становят
обратимыми. Поскольку эфферентная иннервация слуховых рецепторов
мозит их активность при длительных звуковых воздействиях, очевид
при больших акустических нагрузках роль эфферентной иннервации
хранении нормальной активности рецепторов слуха особенно велика

Таким образом, структурно-функциональная неоднородность ре
ных волосковых клеток и их эфферентная иннервация являются мо
регуляторным фактором надежного их функционирования в условия
ствия сильных акустических раздражителей.

Активные движения волосковых клеток. Каждая наружная волос
клетка способна к активному изменению своих размеров. Измене
ставляет около 4% от длины тела клетки и связано с ее гипер- или де
ризацией. Медленное сокращение клетки (около 10 с) обеспечивает
тацию клеток к длительной стимуляции и восстановлению их чувств
ности после действия сильных стимулов. В случае нарушения сократи
ной функции наружных волосковых клеток частотная избирательно
чувствительность слуха резко снижаются. Сокращение наружных во
вых клеток запускается так же, как и в поперечно-полосатых мышца
мембранные системы, соединенные с плазматической мембраной на
ральных стенках наружной волосковой клетки, выполняют функци
коплазматического ретикулума. Когда высвобождаются ионы Ca^{++},
нается сокращение наружной волосковой клетки. Именно поэтому ос
слуха снижается при действии тех факторов и болезней, которые пор
мышечную систему.

Состояние стереоцилий. *Стереоцилии* — механочувствительные ор
лы волосковых клеток длиной 3–6 мкм, расположенные на них в 3–4
связаны между собой внешним цитоскелетом. При их деформации во
ют рецепторные потенциалы — основа функционирования слуховой
мы. Под действием стимула стереоцилии сгибаются, а при чрезмер
формации под влиянием сильных звуков связи между стереоцилиями
шаются, их подвижность увеличивается, а при сильных и длительны
формациях стереоцилия ломается около основания. Наиболее четк
механизм нарушения слуха, связанный с воздействием больших ме
ских сил, реализуется при акустической травме. Изменения стере
происходят также и при действии ототоксических агентов, в частност
которых антибиотиков: канамицин, например, разрушает связи меж
реоцилиями. Состояние цитоскелета стереоцилий, таким образом, я
залогом нормальной рецепторной функции и критерием оценки пов
ний волосковых клеток.

Одна из важных систем биохимической защиты и компенсации
связана с меланином. Предположение о роли меланиновой системы в
вой функции основано на ряде факторов: известны аномалии слуха у
носов, обнаружена большая устойчивость слуха к акустическим
людей с высоким содержанием меланина в коже. Известно возраст
жение слуха, когда количество меланина в организме человека умень
Отмечена компенсаторно-приспособительная роль глутатиона. Так, чем
ше его концентрация в организме, тем меньше ототоксическое дей

слуховые рецепторы канамицина и этакриновой кислоты. При голодании, когда уровень глутатиона снижается, действие ототоксиков резко усиливается.

Эндокохлеарный потенциал. Между средней и двумя другими лестницами — вестибулярной и тимпанальной, т. е. между эндолимфой и перилимфой существует большая разность потенциалов — от 60 до 80 мВ, причем эндолимфа несет положительный потенциал по отношению к перилимфе. Это *эндокохлеарный потенциал*, значение которого состоит в поддержании высокой чувствительности рецепторов к колебательным процессам.

Колебания эндокохлеарного потенциала, которые вызывают звуки, носят название микрофонных потенциалов. Основной вклад в микрофонные потенциалы дают наружные волосковые клетки, поляризуя базилярную мембрану в поперечном направлении. Микрофонный потенциал является хорошим тестом на сохранность улитки внутреннего уха и используется для оценки действия различных ототоксических веществ.

Эндокохлеарный потенциал необходим для нормального функционирования слуховых рецепторов. Поддержание его на уровне, обеспечивающем высокую чувствительность рецепторов, является одним из компенсаторно-приспособительных механизмов слуха. Колебания эндокохлеарного потенциала являются надежными показателями уровня возбудимости рецепторов в условиями быстрой локальной деполяризации мембраны клетки в области оснований стереоцилий. Падение величины эндокохлеарного потенциала приводит к уменьшению слуховой чувствительности.

Отоакустическая эмиссия. Большая вязкость жидкостей внутреннего уха — эндолимфы и перилимфы — не позволяет улитке внутреннего уха иметь высокую разрешающую способность по частоте. Для компенсации этого недостатка существует положительная обратная связь между базилярной мембраной улитки и наружными волосковыми клетками. В условиях усиления положительной обратной связи появляется излучение звукового сигнала из уха в наружный слуховой проход — так называемая отоакустическая эмиссия. Положительная обратная связь «базилярная мембрана — рецепторы» может компенсировать падение возбудимости в отдельных областях улитки, возникающее при функциональных нагрузках и в начальных стадиях рецепторной патологии.

Отоакустическая эмиссия является нормальным явлением, отражает активные компенсаторные процессы в системе «базилярная мембрана — наружные волосковые клетки» и характеризует только здоровое ухо. При повреждении наружных волосковых клеток отоакустическая эмиссия исчезает. Поэтому в последние годы этот показатель получает все более широкое распространение как неинвазивный диагностический метод оценки патологических процессов в слуховых рецепторах.

Нарушения звуковосприятия при повреждении центральных отделов слуховой системы. При повреждениях среднемозговых и таламических отделов слуховой системы отмечено лишь небольшое повышение абсолютных порогов восприятия чистых тонов (до 10–12 дБ). Немного увеличиваются (до 8 дБ) дифференциальные пороги по интенсивности. Дифференциальные пороги по частоте мало меняются: они возрастают на 6–10 дБ на частотах 1–2 кГц по сравнению с нормой. При поражении височной доли восприятие интенсивности длительных тонов почти не ухудшается как по

абсолютным, так и по дифференциальным порогам. Ухудшение ди
ренциальных порогов по интенсивности и частоте происходит тольк
сигналы короче 20 мс. Основные трудности при корковой патологии
блюдаются в различении последовательности тонов, т. е. временного
звуковых сигналов.

Незначительные изменения в восприятии частоты и интенсивности
ковых сигналов при поражениях центральных отделов слуховой сис
базируются на следующем: 1) множественность параллельных путей
щих от улитки к коре головного мозга представляет собой основу вы
надежности функционирования такой системы; 2) дублирование фу
на разных уровнях слуховой системы создает возможность осуществл
функции поврежденного отдела слуховой системы другим ее отд
3) обширная система эфферентной регуляции, реализуемой как по
ким путям (например, двухнейронный путь от коры к улитке), так
мультисинаптическим цепям, позволяет слуховой системе адаптирова
высоким акустическим нагрузкам и компенсировать собственные стру
но-функциональные нарушения.

Основные нарушения показателей слуха при различной локализации
тологического процесса представлены в таблице 4.2.

Коррекция слуха. Компенсацию слуха достигают различными способ
в зависимости от локализации, причины и степени нарушений. Это ф
ские методы воздействия — электростимуляция рецепторов и нервны
локон при вживлении электродов в слуховой нерв, а также электростим
ция без оперативного вмешательства, воздействие на внутреннее ухо у
звуком; медикаментозные способы, в том числе нейропептиды, адапто
вводимые электро- и фонофоретическим способами. Это также испол
ние для введения речевой информации при полной глухоте других се
ных каналов, в частности, зрительного и тактильного.

Компенсация недостатков звуковосприятия при различных формах
логии слуха составляет задачу отдельной отрасли знания — *слухового
зирования*. В основном используются электроакустические способы. За
следние 25 лет успешное развитие получили методы электронного про
рования слуха. Кроме того, расширяются случаи применения и совер
вуются способы использования других сенсорных каналов — зрите
тактильного, мышечного — в качестве дополнительных или основных с
для введения человеку информации в мозг. Способы протезирования с
вой системы у больных с высокими потерями слуха представлены в та
це 4.3. Обобщенные в этой таблице данные свидетельствуют также о
различных периферических звеньев слуховой системы в звуковоспри
Арсенал средств внутрисистемной компенсации за счет собственных м
низмов репарации функции резко ограничен: компенсация осуществля
на основе использования медицинских или технических средств.

При потерях слуха вследствие патологии аппарата звукопроведени
при сохранении функции воспринимающего аппарата, используются
имущественно электроакустические способы, в основе которых лежа
личные подходы к подаче звуков на ухо человека. Применяются лине
широкополосное усиление звуков, их полосовая частотная фильтрация
щение высокочастотной части звукового спектра в низкочастотную
прессия амплитуды сигналов в широком диапазоне частот, многокан

Таблица 4.2

Нарушения показателей слуха при различной локализации патологического процесса.

Показатели	Уровни поражения	Причины нарушения	Симптомы
Восприятие интенсивности звуков: абсолютные и дифференциальные пороги, громкость	Звукопроводящие структуры	Нарушение в наружном ухе (серная пробка)	Увеличение абсолютных порогов воздушной проводимости (костно-воздушный разрыв). Параллельное увеличение порогов по воздушной и костной проводимости. Сужение диапазона громкости слышимых звуков от порога до восприятия боли, феномен ускоренного нарастания громкости
	Рецепторно-нервный аппарат	Поражение среднего уха — цепи слуховых косточек (отосклероз)	
		Акустическая травма, ототоксики, инфекционно-аллергические процессы	
	Центральные отделы: продолговатый и средний мозг, таламус	Травма, опухоль	Повышение абсолютных порогов; неравномерное небольшое возрастание дифференциальных порогов
Восприятие частоты: диапазон, абсолютные и дифференциальные пороги по частоте, изменение абсолютных порогов по интенсивности на разных частотах	Звукопроводящие структуры	Поражение среднего уха — цепи слуховых косточек (отосклероз)	Асимметрия порогов справа и слева; равномерное ухудшение порогов слышимости в широком диапазоне частот, увеличение дифференциальных порогов по частоте.
	Рецепторы, слуховой нерв	Разрушение рецепторных клеток по разной причине, повреждение волокон слухового нерва	Повышение порогов слышимости, в основном, на высоких частотах (выше 2 кГц) Сужение диапазона воспринимаемых частот. Возрастание дифференциальных порогов по частоте
	Центральные отделы: продолговатый и средний мозг, таламус	Травма, опухоль	Повышение дифференциальных порогов по частоте, иногда сужение диапазона воспринимаемых частот
Пространственная локализация: смещение неподвижного звукового образа, восприятие движения источника звука	Только центральные отделы: таламус, теменная доля, височная доля	Опухоль, травмы, кровоизлияния — фокальный эпилептический очаг	Увеличение порога смещения звуков от центральной линии Нарушение локализации звука в слуховом поле, контрлатеральном месту поражения. Нарушение восприятия движения звука, дезориентация в слуховом поле
Восприятие временной последовательности звуков и интервалов между ними	Только кора большого мозга: височная и (или) теменная кора	Патологические процессы корковой локализации	Временная и пространственная последовательность звуков не воспринимается, но искажается оценка траектории движения звука, интервалы между звуками не определяются

частотно-избирательное полосовое и бинауральное усиление звуков. Все
способы электроакустического протезирования направлены на то, чтобы
компенсации недостатков слуха речевые сигналы усилить до комфорт
для слабослышащих громкости. При кондуктивных потерях слуха стре
к усилению слуховым аппаратом среднего уровня речи на величину,
ветствующую частотной потере слуха по аудиограмме.

Более сложная ситуация возникает при нейросенсорной тугоухости
гда повреждены не проводящие, а рецепторно-нервные отделы улитки
реннего уха. В этих случаях из-за ускоренного нарастания громкости
возрастании интенсивности звука очень быстро достигается порог слу
дискомфорта. Кроме того, возникает эффект самомаскировки речи ее
кочастотными составляющими. Это создает трудности электроакусти
го протезирования. Поэтому усиление звуков при протезировании
сенсорной тугоухости устанавливается значительно меньшим, чем
слуха по аудиограмме. Из-за суженного динамического диапазона слу
нейросенсорной тугоухости требуется амплитудная компрессия сиг
особенно в высокочастотной полосе. Иногда при потере слуха не по
электроакустические способы коррекции. В таких случаях встает во
возможности электроимплантационного восстановления слухового во
ятия человека. Оно стало осуществимым после создания метода вжив
электродов в слуховой нерв с целью получения различных слуховых о
ний при его электрической стимуляции. В улитковый ход входят мно
электродов (до 32), через которые стимулируют сохранившиеся волок
хового нерва. Специальное кодирование электрических сигналов, пос
щих через электроды к слуховым волокнам, способствует распозна
речи. Если одновременно с электростимуляцией слухового нерва че
воспринимает речь по артикуляции с помощью зрения, то он может
чить до 90 % речевой информации.

Основная проблема электродного протезирования слуха — постр
входных высокочувствительных датчиков слуховой информации. С
щью таких датчиков необходимо воспроизвести механизмы слуха,
имеющие аналогов в современных технических устройствах. Наприм
лосковые клетки размером 10 мкм реагируют на смещение кончика
цилий на 0,1 нм, а механочувствительные ионные каналы — на еще
шие деформации. Следовательно, необходимы высокочувствительные
ноэлектрические преобразователи звуковых колебаний в электрическ
налы, поступающие к волокнам слухового нерва.

При некоторых формах патологии слухового нерва применяется э
стимуляция без вживления электродов. В этих случаях электроды спе
ной конструкции располагают в области наружных покровов головы
стимулируемого уха, референтный электрод устанавливают на запясть
противоположной стороне стимулируемого уха или стимуляция ведется
краниально.

Таблица 4.3

Способы компенсации слуха.

Способы коррекции	Место воздействия	Метод коррекции
Реконструкция звукопроводящего аппарата среднего уха	Барабанная перепонка Слуховые косточки Подножная пластинка стремени	Хирургический (протезирование)
Электроакустическая коррекция	Рецепторы, слуховой нерв	Технический подбор слуховых аппаратов, располагаемых: а) на наружной поверхности головы; б) в полости среднего уха
Электродное протезирование	Улитка внутреннего уха и слуховой нерв Слуховой нерв Центральные отделы слуховой системы	Комбинированный: хирургический, технико-технологический Вживление электродов Электростимуляция органа слуха через поверхностные электроды Транскраниальная электростимуляция
Передача информации по другим сенсорным каналам	Зрение. Соматическая система	Чтение с губ, речь глухонемых

4.4. Вестибулярная система

Роль вестибулярной системы в ориентации тела относительно опоры, координации позы и локомоции велика. Вестибулярная система участвует в реализации этих функций благодаря множественным структурно-функциональным связям с другими сенсорными системами, а также с двигательной сферой. Для осуществления некоторых относительно простых функций, как, например, восприятие поворота тела вокруг вертикальной оси в темноте (когда зрительный контроль отсутствует), раздражения полукружных каналов вполне достаточно для ощущения как поворота, так и остановки движения. Более сложные координации, требующие участия других сенсорных систем и оценки различий в поступающей от них информации, обязательно включают активность двигательной и соматической, преимущественно проприоцептивной систем.

Естественным стимулом для макул вестибулярного аппарата (саккулюса и утрикулюса) *является линейное ускорение тела и головы.* При нормальном вертикальном положении тела и головы макула утрикулюса расположена горизонтально, а саккулюса — вертикально. При наклоне головы обе макулы оказываются под углом по отношению к их исходному положению. Отолитовая мембрана, содержащая кристаллы кальцита, скользит по рецепторному эпителию, сгибая расположенные на нем волоски. В вестибулярных волокнах VIII черепно-мозгового нерва возникает афферентная импульсация, которая, поступая в центральные отделы вестибулярной системы, по-

зволяет организму получать информацию о положении головы в пр
стве.

Естественным стимулом для полукружных каналов является *уг
рение*, воздействующее на рецепторы при поворотах головы и тела
отклоняется при повороте в направлении, противоположном ему,
сдвигаются реснички сенсорного эпителия, что изменяет активно
ферентных вестибулярных волокнах. Афферентная импульсация,
щая в мозг от трех взаимноперпендикулярных каналов вестибуляр
темы с каждой стороны, несет информацию об угловом ускорени
Купула очень чувствительна к отклонениям: небольшой поворот т
ется уже заметным стимулом для полукружных каналов.

Исследование вестибулярных функций и их нарушения. Исследова
тибулярных функций проводится с целью диагностики уровня по
вестибулярного аппарата, для определения пригодности к профес
занным с укачиванием и тонкой координацией движений.

Перемещения человека вызывают с рецепторов вестибулярного а
рефлекторные реакции — это статические и статокинетические ре
Афферентное звено статических рефлексов связано с макулярным
ми, статокинетических — с рецепторами полукружных каналов и
ных органов. Функцию отолитового аппарата оценивают на основа
зодвигательных реакций, возникающих при наклоне головы. Наибо
нически важным является статокинетический рефлекс, называемый
булярным нистагмом. Он представляет собой движение глаз, против
ное направлению поворота головы. В начальной фазе нистагма гл
мещаются в направлении поворота головы или вращения тела (быстр
Быстрая фаза сменяется движением глаз в противоположном напр
(медленная фаза). Направление движения глаз зависит от направле
щения (вокруг горизонтальной или вертикальной оси). При враще
круг вертикальной оси раздражаются только купулы горизонтальны
кружных каналов, при этом возникает горизонтальный нистагм.
используется в клинике для характеристики вестибулярной функ
регистрируется после вращения человека в специальном кресле и
называется поствращательным. В клиническом обследовании оце
также спонтанный нистагм.

Помимо естественной стимуляции испытуемого вращением, ве
лярный нистагм можно вызывать методом термостимуляции гор
ных полукружных каналов. Введение в наружный слуховой проход
или холодной воды вызывает нистагм, который называют калори
первом случае он направлен к месту термического воздействия, во
— в противоположном направлении. Определение характера и
ния нистагма, движения после окончания вращения, указательная
наклон туловища используются для оценки функции вестибулярно
мы (таблица 4.4). Изменения вестибулярных реакций дают воз
определить локализацию патологического процесса и соотнести их
ностью вестибулярного ядра Дейтерса, среднего мозга, таламокорти
го уровня и мозжечка. Нарушения показателей деятельности вести
системы представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.4

Вестибулярные реакции при вестибулярной и калорической пробах в норме.

ПРИ ВРАЩЕНИИ			ПОСЛЕ ВРАЩЕНИЯ		
Положение головы	Вращение	Нистагм: быстрая фаза	Поворот туловища	Пальце-носовая проба отклонения	Наклон туловища после приведения головы прямо
ВЕСТИБУЛЯРНАЯ ПРОБА					
Вертикальное или вперед до 30°	Вправо	Горизонтальный влево	Налево	Вправо	Нет
	Влево	Горизонтальный вправо	Направо	Влево	Нет
Назад 60°	Вправо	Вращательный вправо	Направо	Влево	Влево
	Влево	Вращательный влево	Налево	Вправо	Вправо
Вперед 120°	Вправо	Вращательный влево	Налево	Вправо	Вправо
	Влево	Вращательный вправо	Вправо	Влево	Влево
Наклон вправо	Вправо	Вертикальный вниз	Вперед	Вверх	Назад
	Влево	Вертикальный вверх	Назад	Вниз	Вперед
Наклон влево	Вправо	Вертикальный вверх	Назад	Назад	Вперед
	Влево	Вертикальный вниз	Вперед	Вперед	Назад
КАЛОРИЧЕСКАЯ ПРОБА (тепло)					
Назад 60°	В правое ухо	Горизонтальный вправо	Направо	Влево	Влево
Вперед 120°	В левое ухо	Горизонтальный влево	Налево	Вправо	Вправо

Таблица 4.5

Нарушение показателей функции вестибулярной системы при различной локализации патологического процесса.

Показатели	Уровень поражения	Симптомы
1	2	3
Вестибулярная проба	Лабиринт, вестибулярный нерв. Центральные отделы Мозжечок	Спонтанное чувство вращения или падения. Спонтанный вертикальный нистагм. Возможно отсутствие горизонтального нистагма. Нарушение пальце-носовой пробы
Калорическая проба	Лабиринт.	Отсутствие каких-либо реакций
Стимуляция горизонтального канала	Нижняя мозжечковая ножка. Область между ядром Дейтерса и медиальным продольным пучком	Нормальный нистагм. Нет ощущения после вращения, пальцевая проба в норме, нет наклона туловища. Нистагм отсутствует. Все остальные реакции в норме.

Продолжение таб

1	2	3
Стимуляция вертикального канала	Средняя мозжечковая ножка. Задняя часть варолиева моста вблизи медиального продольного пучка	Нормальный нистагм. Все реакции отсутствуют. Нистагм отсутствует. Все реакции в норме
Стимуляция всех каналов	Лабиринт и вестибулярный нерв на стороне раздражения Вестибулярное ядро на стороне раздражения	Нет никаких реакций Нормальный нистагм

Компенсаторные вестибулярные реакции. Одностороннее повре лабиринта (травма, кровоизлияние) вызывает комплекс типичных ве лярных реакций: спонтанный глазной нистагм, тоническое отклонен поворот головы к поврежденному уху с сопутствующим наклоном вниз. Человек с поврежденным лабиринтом может упасть на сторону жденного уха, его передвижение нестабильно и осуществляется с тр

Через несколько дней после одностороннего повреждения лабири выми уменьшаются спонтанный нистагм и поворот головы к повре му уху и прекращаются падения. Тонический поворот глаз и головы шается, но сохраняется длительное время. Если второй лабиринт по ется после первого через несколько дней, все симптомы вестибуляр рушений проявляются вновь, но направление постуральных и глазны метрий приобретает такой вид, как будто поврежден только второй ринт. Постепенно симптомы повреждения уменьшаются, хотя про более длительный и менее эффективный по сравнению с компенса тибулярных нарушений при одностороннем повреждении.

После односторонней лабиринтэктомии у животных спонтанная вая активность вторичных вестибулярных нейронов на стороне по ния снижается. Нейроны, связанные с контрлатеральным лабирин храняют нормальную фоновую активность. В течение периода комп симптомов лабиринтэктомии восстанавливается фоновая активность нов с ипсилатеральной разрушенному лабиринту стороны, появля акции на слабые повороты головы и туловища благодаря участию ребеллярных и спинооливоцеребеллярных путей.

Одновременная билатеральная лабиринтэктомия серьезно нару стуральные рефлексы, которые со временем, однако, частично ком ются за счет зрительного и соматического контроля позы. Извес механизма компенсации лабиринтных разрушений. 1. Увеличение р но-глазных рефлексов, а они, как известно, осуществляются через лярные ядра. 2. Изменение центральной моторной программы. 3. Но тегия поведения, при которой изменяются оптимальные амплитуды ний головы и глаз.

Для вестибулярной системы характерны привыкание и адаптив троль рефлексов. Взаимодействие между зрительной и вестибулярной мами приводит к проявлению компенсаторных движений глаз. И х ной функцией глазных мышц является сканирование поля зрения печения нормальной зрительной функции, движения глаз выполня ции компенсации пространственной ориентировки при изменении

ния головы и угла зрения. Это взаимодействие осуществляется как с помощью вестибуло-окулярных рефлекторных дуг, так и вестибуло-мозжечковых, проходящих через флоккулюс мозжечка.

Вестибулярные рефлексы уменьшаются при действии повторяющейся неадекватной вестибулярной стимуляции, в частности, однонаправленных угловых ускорений и калорических воздействий. Синусоидальные повороты не вызывают уменьшения вестибулярных реакций. Вестибуло-окулярный рефлекс является пластичным и способен адаптироваться к действию раздражителей.

Прямые структурно-функциональные связи, установленные между вестибулярной системой и мозжечком — его флокулонодулярной долей и телом, и мозжечковый центрифугальный контроль вестибулярной афферентации лежит в основе регулировки вестибулярных рефлексов. В этот процесс включены также корковые зоны червя мозжечка, которые не получают первичных или вторичных вестибулярных проекций. Возбуждающие влияния на вестибулярные ядра осуществляются через первичные вестибулярные афференты и фастиговестибулярные пути. Тормозные влияния на вестибулярные ядра реализуются с помощью клеток Пуркинье, которые проецируются на ядра Дейтерса — одного из важных звеньев вестибулярной системы. Утрата тормозных воздействий, возникающая при различных нарушениях функции мозжечка, ведет к появлению усиленного и спонтанного нистагма, утрате равновесия, избыточной амплитуде движений при ходьбе. Таким образом, при повреждении мозжечка страдает вестибулярная функция организма.

Взаимодействие мозжечка и вестибулярной системы является мощным приспособлением, необходимым для ориентации человека в пространстве.

Вестибуло-спинальные взаимодействия координируют позу и локомоцию, являясь активатором бульбарной ретикулярной формации и нейронов пирамидного тракта. Эти взаимодействия представляют собой один из механизмов компенсации нарушений ориентировки в пространстве.

Существенная роль в регуляции и компенсации нарушений локомоции и позы принадлежит взаимодействию вестибулярной и проприоцептивной систем, которое осуществляется на уровне таламуса и их коркового представительства в роландовой области, преимущественно в первичной соматосенсорной зоне (SI).

4.5. Соматовисцеральная система

Повреждающие факторы, рецепция и изменение ощущений. К факторам, изменяющим пороги поверхностных соматических ощущений, относятся повреждения кожных покровов (рубцовые изменения), нарушение целостности чувствительных волокон соматических нервов, патологические изменения в проводящих путях и центрах соматической системы, анестезия (местная или общая). Абсолютные пороги ощущений прикосновения или давления, а также пространственные дифференциальные пороги (различение двух стимулов, нанесенных на кожу одновременно или последовательно) ухудшаются при снижении кровотока и венозном застое в коже, охлаждении кожных покровов, общей усталости, то есть при изменении функционального состояния организма в целом или локальных его областей.

Температурные ощущения, которые определяются активностью *терморецепторов*, в различных областях тела изменяются в зависимости от его тем-

пературы и температуры окружающей среды. Нарушения темпе
чувствительности в определенных участках кожи являются одним
бов диагностики повреждения спинномозговых проводящих путей
температурные ощущения нарушаются сочетанно с болевыми, так
ференты проходят в составе одних и тех же спинномозговых пу
этом тактильная чувствительность и проприоцептия могут быть не
ны. Определение характера различных ощущений используется в
гии с диагностическими целями.

Проприоцепторы, расположенные в мышцах, сухожилиях и суста
печивающие определения положения конечностей и тела в прос
вместе с *механо-* и *терморецепторами* входят в систему восприятия
ного осязаемого мира. Она нарушается при патологии мышц, затра
мышечные рецепторы, сигнализирующие о положении и движени
ных частей организма, равно как и при патологии рецепторов суста
и соединительной ткани.

Ноцицепция, т. е. восприятие боли, соотносится с раздражением
ных нервных окончаний и имеет большое клиническое значение
ностический признак. Она нарушается, когда нерв, в котором про
цицептивные волокна (обычно немиелинизированные), блокиров
ническим сжатием, местноанестезирующим препаратом или под
электрическому, механическому или химическому воздействию.
ецируемая, так и отраженная, боль является важным диагностиче
птомом заболеваний, сопровождающихся болями в областях, отдал
места развития патологического процесса. Раздражение висцераль
вых рецепторов нередко сопровождается увеличением тонуса скелетн
и их длительным рефлекторным сокращением, что, соответственно,
ствует на другие соматосенсорные рецепторы.

Повышенная чувствительность (сниженный порог) к механичес
мулам (гипералгезия) возникает при непосредственном повреждени
Гипералгезию связывают с выделением из поврежденных клеток т
тамина. При частичной блокаде проведения афферентных сигналов
кает понижение (гипоестезия) или повышение (гиперестезия) по
всех соматических модальностей, при полной блокаде чувствительн
чезает (анестезия). Повышение болевого порога (гипералгезия) ил
болевой чувствительности (анальгезия) возникает только в сочета
менениями других модальностей кожной чувствительности (тактиль
пературной).

Нарушения в подкорковых и корковых проекционных областях
рецепции вызывают изменения кожной чувствительности, хотя к
венные изменения порогов тактильных ощущений невелики. Н
поражение вентральных сенсорных ядер таламуса сопровождается
ными кожными ощущениями, в первую очередь, болевыми (гипер
Изменяется аффективно-эмоциональная оценка боли. Например,
ных повреждениях больные не обращают внимание на тактильные и
болевые стимулы, хотя пороги восприятия боли не изменены по сра
с таковыми у людей со здоровым мозгом. Следовательно, лобные до
зывают регуляторные влияния на болевую рецепцию.

Соматические рецепторы, как поверхностные, так и глубокие, пер
центральную нервную систему информацию о положении тела в прос

ие и совместно с информацией от вестибулярных рецепторов о положении головы в горизонтальном поле позволяют человеку построить схему тела. Функции пространственного абстрагирования и ориентации связаны с таламо-кортикальными системами теменной и височной областей коры правого полушария мозга, то есть с зонами, соответствующими речевым в левом полушарии. Повреждение этих зон вызывает у человека симптом дезориентировки, так называемую зрительно-пространственную агнозию. Иногда такие больные утрачивают схему тела и игнорируют его правую половину.

Показатели патологических изменений. Основные нарушения сомато-сенсорных показателей при различных очагах поражения представлены в таблице 4.6. Проблемы компенсации функций соматовисцеральной системы обычно решаются с помощью различных внешних воздействий — физических, фармакологических и хирургических, направленных на устранение основного повреждающего фактора. Внутрисистемные и межсистемные механизмы приспособления к вредным воздействиям и компенсации нарушенных соматовисцеральных функций не изучены.

Таблица 4.6

Нарушения сенсорных показателей соматовисцеральной системы при различной локализации патологического процесса.

Показатели	Уровни поражения	Причины нарушений	Симптомы
Соматические пороги чувствительности и сочетанность их изменений	Рецепторно-нервный аппарат	Невриты или травмы изолированных веточек нерва, травма проводниковых путей	Локальное повышение (гипостезия) или снижение (гиперстезия) абсолютного порога прикосновения и давления. Изменение порогов ниже расположения патологического очага
	Вход в спинной мозг	Повреждение задних корешков	Повышение порогов мышечной чувствительности, сохранение тактильной и температурной чувствительности
	Спинно-мозговые структуры	Патологические изменения задних и (или) боковых рогов	Сегментарные изменения порогов Потеря температурных ощущений и боли, при сохранении прикосновения и давления на одной стороне тела
		Патология передней комиссуры (сирингомиелия)	Потеря температурных ощущений и боли, при сохранении прикосновения и давления на обеих сторонах тела
	Продолговатый мозг, варолиев мост	Поражения наружной части моста и лемниска (например, тромбоз нижней мозжечковой артерии)	Снижение тактильной чувствительности небольшое. Снижение температурной чувствительности туловища и конечностей на противоположной очагу стороне при сохраненной тактильной и кинестетической чувствительности. Увеличение порогов кожи лица на ипсилатеральной повреждению стороне.
		Патология тригеминального тракта (сирингобульбия)	Потеря чувствительности тепла, холода, боли в зоне иннервации тройничного нерва

Продолжение таблицы

Показатели	Уровни поражения	Причины нарушений	Симптомы
	Зрительный бугор (таламус)	Патологические процессы в латеральной области таламуса	Снижение болевой чувствительности на контрлатеральной стороне, нелокализованные боли с длительным последействием. Таламические боли
	Кора большого мозга	Патологические процессы в области задней центральной извилины, передней части височной области	Снижение болевой чувствительности (гипостезия) на ограниченных участках туловища и конечностей контрлатеральной стороны. Приступы парестезий
Вибрационная чувствительность (восприятие ритма)	Рецепторы Центры мозга	Функциональные расстройства. Поражения теменных отделов коры	Нарушение порога восприятия вибрации Повышение дифференциальных порогов восприятия ритма
Пространственное восприятие	Периферия и центральные отделы	Изменения функционального состояния, органические расстройства	Увеличение порога пространственного различения двух точек на коже
Восприятие объема и формы объекта	Корковые зоны	Патология теменной доли	Нарушение способности к формированию образа

4.6. Обоняние

Повреждающие факторы и рецепторная дисфункция обоняния. Нарушение обоняния сопровождает многие болезни центральной нервной системы, а определение характера и объема этих нарушений помогает использовать в диагностике. Поэтому выявление нарушений обоняния, связанных с функциями периферического и центрального отделов обонятельной системы, необходимо не только для целей диагностики, но и для оценки патологической роли различных звеньев этой системы в компенсаторно-приспособительных реакциях на сильные или вредоносные обонятельные раздражители.

Обонятельные рецепторы подвержены всем воздействиям окружающей среды, которые связаны с дыханием. На эти рецепторы могут влиять пахучие образные химические вещества, аллергены, резкие изменения температуры и влажности среды, вирусные инфекции, ингаляции, курение и т. д. Многие из вышеперечисленных факторов вызывают обструкцию носовых ходов — вазомоторные, инфекционные и аллергические риниты и т. д.

Результатом воздействия повреждающих факторов на структуры обонятельного эпителия являются частичное или полное разрушение и дегенерация рецепторных обонятельных клеток и, как следствие — снижение обонятельных функций человека. Дегенеративные изменения рецепторов, очевидно, становятся одной из причин снижения обонятельных способностей с возрастом. Этому способствуют также различные загрязнения воздуха.

оксидкарбонэтанол, например, резко снижает чувствительность обонятельных рецепторов. Вследствие доступности действия канцерогенов на назальные области, в них могут возникать опухоли типа обонятельных нейробластом, изменяющих чувствительность к запахам.

Основной внутрисистемной компенсаторной реакцией периферического отдела обонятельной системы является постоянный рост новых и замещение ими поврежденных рецепторов на протяжении всей жизни организма. Рецепторные клетки основной обонятельной системы (а также рецепторы дополнительной обонятельной системы) способны к восстановлению. При этом следует помнить, что рецепторные клетки тесно связаны с секретирующими опорными клетками, которые восстанавливаются вместе с рецепторами.

Эксперименты на животных с использованием химических и хирургических повреждений обонятельных рецепторов показали, что для осуществления нормальной обонятельной функции достаточно 10% рецепторов. Это свидетельствует о высокой надежности рецепторной функции и больших потенциальных возможностях, составляющих основу компенсации обонятельных способностей в случаях воздействия на рецепторы различных патологических агентов. «Самовосстановление» рецепторов сочетается с реиннервацией обонятельных центров регенерировавшим аксоном. Созревание рецепторных структур сопровождается появлением карнозина и обонятельного маркерного белка. После химического повреждения или перерезки обонятельного нерва и первичной дегенерации рецепторов содержание нейрохимических веществ постепенно восстанавливается одновременно с замещением дегенерировавших рецепторов новыми. Нейрохимические вещества способствуют восстановлению центральных проекций вновь выросших аксонов.

Обонятельные дисфункции и повреждение мозга. Помимо нарушений чувствительности обонятельной системы, связанной с патологией рецепторного аппарата, нередкими являются случаи ее дисфункции при различных повреждениях мозга.

Повреждение гипокампа, латеральной энториальной области, равно как и подавление активности кальциево-чувствительных протеиназ интравентрикулярным введением лейпертина, приводит к ухудшению процессов запоминания запахов при сочетании обонятельного стимула с сигналом другой модальности. Трудности в обучении человека различению запахов отмечены при повреждении медиодорсального таламуса и периформной коры.

Перерыв связей с центральными моноаминергическими (в основном норадренергическими) системами также нарушает обоняние. Дефицит обонятельной функции коррелирует с морфогистологическими данными о том, что на зернистых клетках обонятельной луковицы проецируются волокна от голубого пятна (адренергический вход) и ядер шва (серотонинергический вход). Обонятельная луковица имеет также холинергический вход от латерального гипоталамуса, поля А гипокампа, диагональной полоски Брока.

Обоняние совместно со вкусом способствует определению качества пищи и участвует в организации пищевого поведения. В этой связи отметим, что при аверсивном обонятельном обучении, вызванном LiCl, выявляются реципрокные отношения обонятельной и пищеварительной систем. Отрицательные симптомы отравления пищеварительной системы сопровождаются

повышенной метаболической активностью гломерул в обонятель
вице, которая резко отличается от активности при воздействии то
ха (эксперименты на крысах).

Серотонинергическая система, активность которой возрастает в
сна, оказывает тормозящее действие на обонятельную систему. В
именно за счет усиленной активности этой системы при некоторы
ваниях (например, некоторые формы шизофрении) наблюдается
обонятельных способностей.

При поражении центральных структур обонятельной системы в ре
те опухоли, травмы или кровоизлияния обязательно будут отмечен
шения обонятельной функции, не компенсируемые за счет актив
риферических рецепторов. Кроме того, почти все обонятельные пр
ные зоны включены в лимбическую систему мозга, которая являет
мо-физиологическим субстратом различных эмоциальных реакций
ния, памяти и витальных функций (питание, размножение, регуля
на веществ и т. д.). Именно в связи с нарушением содержания не
ных веществ в различных отделах мозга существуют заболевания
вающие функцию обонятельной системы.

Изменения функции обонятельной системы при различных забол
Единственное заболевание, при котором у человека резко возраста
тельная чувствительность — это болезнь Аддисона. Нормализация
происходит только под влиянием лечения кортикостероидными гор
Это свидетельствует о роли кортикостероидов в механизмах ком
обонятельной рецепции. Действительно, синдром Каллмана (гип
тропный гипогонадизм) сопровождается полной аносмией, а синдр
нера (хроматин-негативный гонадный дисгенез) характеризуется с
ным дефицитом обоняния. Эти примеры нарушения обоняния сви
вуют о связи между обонятельной и репродуктивной системами че
соответственно, с гормональными дисфункциями.

Синдром Корсакова также сопровождается различными изме
обоняния, связанными с органическими поражениями мозга, ло
щимися в области медиодорсального таламуса и неокортикальны
ций. Болезнь Паркинсона, при которой уменьшается содержание до
в ряде образований мозга, в том числе и в зонах, связанных с обо
также приводит к снижению обонятельных способностей.

При болезни Альцгеймера уменьшается количество нервных кл
дополнительной обонятельной луковице и в переднем обонятельно
При этой болезни содержание холинэстеразы уменьшается имен
энцефальных областях, что свидетельствует о ее существенной ро
нятельной функции. Уменьшение холинэстеразы в обонятельном б
нарушение обоняния при болезни Дауна говорят о вовлечении обо
ной системы в число пораженных при этой болезни. Больные с ги
идной симптоматикой страдают гипосмией. Лечение человека при
гии щитовидной железы тироксином существенно улучшает обо
антитироидные медикаменты, наоборот, снижают способности к р
нию запахов.

Изменения обоняния, наблюдающиеся при различных эмоциона
стояниях и заболеваниях человека, тесно связаны с множеством не
ных субстанций, которыми богата обонятельная система. Это нейро

теры, нейрогормоны, регуляторные пептиды, метаболиты, энзимы. Многие нейроактивные вещества сосуществуют или действуют совместно. Все они могут регулировать обонятельную функцию на всех уровнях системы и участвовать в передаче информации о запахах на уровне обонятельной луковицы.

Наличие нейроактивных веществ, обнаруженных в обонятельной луковице, является показателем ее роли в обработке обонятельной информации, а также ее возможностей в компенсаторно-приспособительных реакциях организма, возникающих в ответ на изменения внешней и внутренней среды.

Регенеративные возможности обонятельной системы при патологических изменениях ее различных зон огромны. Перерезка волокон обонятельного нерва у животных приводит к потере некоторых биохимических маркеров в обонятельной луковице. Так, при этом карнозин и обонятельный маркерный белок полностью исчезают из сенсорных волокон и их окончаний; содержание тирозина, дофамина и субстанции Р значительно уменьшается; активность специфической холинэстеразы уменьшается. Перерыв связей обонятельной луковицы с сенсорным обонятельным эпителием приводит также к исчезновению спонтанной и вызванной электрической активности митральных клеток. Реиннервация приводит к восстановлению катехоламиновых маркеров и электрической активности в ответ на запаховые раздражители. Таким образом, процессы регенерации лежат в основе компенсации обонятельной функции при местных патологических процессах в обонятельном эпителии и обонятельном нерве.

Существенным приспособительным механизмом обоняния к запаховым раздражителям является адаптация. Чувствительность к запаховым раздражителям при их длительном воздействии не снижается до 0, а падает всего на 30–40%, то есть адаптация невелика. Уменьшение реакции на запах происходит в течение первых 30 сек. после начала его действия, а в дальнейшем, по крайней мере в течение 5 мин., сохраняется на одном уровне. Скорость и степень адаптации не зависят от величины интенсивности запахового стимула. Приведенные выше характеристики адаптации к запахам как при слабых пороговых, так и при более сильных надпороговых запаховых стимулах, являются одним из важнейших показателей приспособительных механизмов обонятельной системы. Компенсаторно-приспособительные реакции возникают не только в случае увеличения концентрации химических веществ в окружающей среде, но и при появлении в них новых запаховых раздражителей, поскольку именно эти реакции сохраняют возможность восприятия изменений концентрации и смены раздражителя.

4.7. Вкус

Повреждающие факторы и изменения вкуса. Основные повреждающие факторы, вызывающие изменения периферического отдела вкусовой системы — вкусовых почек — химические, термические и механические. Перерезка в эксперименте на животных глоссо-фарингеального нерва вызывает исчезновение вкусовых почек на ипсилатеральной стороне. При этом возникают изменения как числа вкусовых почек, так и количества клеток внутри почки. После денервации вкусовые почки остаются интактными в течение нескольких дней (2–3), а затем внезапно исчезают в течение нескольких часов. Восстановление структуры вкусовой системы начинается с регенерации вкусовых нервных волокон. Вслед за регенерацией вкусовых волокон

отмечается появление вкусовых почек в области, где они исчезли
нервации. Этот процесс приводит к компенсации нарушений вку
ждение центральных вкусовых проекций не изменяет гистологичес
ства вкусовых рецепторов и вкусовых волокон. Основные наруше
и их причины приведены в таблице 4.7.

Таб

Нарушения вкусовых ощущений.

Показатели	Уровни поражения	Причины нарушения	Симп
Полная потеря вкуса (агевзия)	Рецепторы	Заболевания языка, полости рта и глотки.	Нарушени вкусов при или нару одного из (сладкого, соленого, горького; неполны нарушени
Понижение вкусовой чувствительности (гипогевзия)	Травматизация нервов: тройничного, лицевого, языкоглоточного	Протезирование зубов с использованием разных металлов.	
		Слущивание эпителия слизистой языка	
Увеличение вкусовой чувствительности (гипергевзия)	Мозг: структуры лимбической системы — обонятельный мозг, височная доля	Глоссалгия. Атрофия сосочков	Полное двусторо односторо выпадени вкусовой чувстви
Извращение вкусовой чувствительности (парагевзия)		Лейкоплакия Гипосаливация Опухоли, травмы, нейросифилис Коммоционно-контузионный синдром	

Адаптация и гетерогенность вкусовой системы. Постоянное действие
либо вкусового раздражителя ведет к двум эффектам: уменьшению
вкусового раздражителя и повышению порога его восприятия. При д
(в течение нескольких минут) воздействии вкусовых стимулов, вы
ощущение средней интенсивности, возникает вкусовая адаптация, в
которой у человека вкусовое ощущение исчезает. Электрофизиол
методом показано постепенное снижение, а затем и исчезновение
адаптации нервных разрядов во вкусовом нерве человека. Адаптация
системы является, таким образом, ее приспособительной реакцией
нию концентрации воздействующих вкусовых веществ.

Вкусовая луковица содержит как минимум три типа клеток: I тип
ные», II тип — «светлые» и III тип — клетки с характерными синапти
структурами в местах контактов с нервными окончаниями. Морфол
идентификация вкусовых рецепторов затруднительна в связи с тем, чт
ствует непрерывная динамика развития вкусовых клеток. Процесс
ния клеточного состава вкусовой луковицы происходит непрерыв
лельно вызревают механизмы рецепции химических веществ. Таким
клетки вкусовой луковицы имеют неодинаковые структурные и функ
ные свойства в силу их неоднородности в процессе развития, то есть
ные структуры вкусовой системы гетерогенны. Гетерогенность вкусо
темы имеет важное биологическое значение, поскольку гетерогенная
обладает способностью к совершенствованию. Для нее характерны
адаптивные качества по сравнению с системой однородной. Для обес
адаптационных способностей вкусовой системы осуществляется вз
ствие разных ее элементов, которое обеспечивается эффекторными
фугальными влияниями.

Глава 5. Компенсаторные реакции эндокринной системы

5.1. Механизмы компенсации нарушений функций эндокринных желез

Изменения функций эндокринных желез, происходящие под влиянием повреждающих факторов среды, сопровождаются, как правило, нарушениями в организме обмена веществ и физиологических функций. Соответственно, компенсаторные процессы в эндокринной системе следует разделить на две основные группы: 1) *компенсация нарушенной функции самой эндокринной железы* и 2) *компенсация нарушенных процессов метаболизма и физиологических функций*, регулируемых в организме эндокринной железой, при недостаточности ее гормонов.

Механизмы компенсаторных процессов первой группы могут быть как внутриорганными и внутрисистемными, так и межсистемными. Во-первых, компенсация нарушенной функции той или иной железы осуществляется за счет механизмов саморегуляции на уровне самой этой железы или системной регуляции по принципу обратной связи. Во-вторых, компенсация реализуется, как и в большинстве других органов, за счет мобилизации процессов физиологической и репаративной регенерации, способность к которым у железистой ткани достаточно высока. В-третьих, компенсаторные процессы осуществляются за счет изменения функций других систем организма, например, обеспечивающих всасывание необходимых для синтеза гормонов железы субстратов в желудочно-кишечном тракте, транспорт гормонов в свободном и белковосвязанном виде, метаболизм и деградацию гормонов, экскрецию гормонов, наконец, связывание гормонов на уровне эффектора.

Компенсаторные процессы второй группы реализуются благодаря тому, что в регуляции основных метаболических и функциональных процессов принимают участие, как правило, несколько гормонов разных эндокринных желез, что позволяет компенсировать недостаточность или избыточность одних эффектами других гормонов (внутрисистемная компенсация). Компенсаторные процессы этой группы осуществляются и за счет межсистемных реакций с помощью нервной регуляции и саморегуляции метаболических процессов и физиологических функций.

Компенсация нарушенной функции эндокринной железы. Поскольку механизмы саморегуляции функции эндокринной железы прежде всего связаны с процессами депонирования гормонов, их предшественников и даже субстратов в самой железе, то создаваемый таким образом запас гормонов, пред-

шественников и субстратов способен обеспечивать быструю, но
менную компенсацию возникающего в организме дефицита
повышенной потребности в гормоне. Так, в коллоиде щитов
находящемся в фолликулах, хранятся йодтиронины и йодти
свободный йодид. Ауторегуляция синтеза и секреции тиреоид
на уровне самой железы обеспечивается уровнем йодида. Н
активирует экстракцию йодида из крови, возрастание кровото
товидную железу и ускорение биосинтеза тиреоидных гормо
избыток йодида подавляет синтез и секрецию тиреоидных го
низм ингибирующего действия йодида, как правило проявл
ловиях избыточной продукции гормонов, заключается в сни
ции йодида из крови, торможении процессов органического с
(эффект Вольфа-Чайкова), а также подавлении секреции гор
Примером такого ингибирующего влияния избытка йодида
никновение гипофункции щитовидной железы при лечен
дозами йодида больных хроническими легочными заболевани
ние йодида с лечебной целью практикуется у больных с
щитовидной железы, при зобе. Избыточность ингибирующего
мерных дозировок йодида у больных с гипертиреоидным зобом
реходу гипертиреоидного в эутиреоидное состояние.

Для компенсации нарушенной функции эндокринной
шее значение имеет системный уровень регуляции, вовлека
щью механизма обратной связи. Так, регуляция функции щи
лезы обеспечивается гипоталамо-аденогипофизарной систем
пептидов: тиреолиберина гипоталамуса и тиреотропина гипо
ние уровня гормонов щитовидной железы в крови (преимуще
йодтиронина) вызывает противоположные сдвиги в синтезе и
пептидов. При дефиците тиреоидных гормонов повышающий
низму обратной связи уровень тиреотропина в крови способ
ции в щитовидной железе всех биосинтетических и секреторны
а также стимулирует трофику и пластические процессы, физио
репаративную регенерацию, что ведет к восстановлению сни
ции железы. Необходимым условием регенерации железы по
дения является наличие определенной концентрации в кро
гормонов, продуцируемых неповрежденными структурами же
зано с тем, что гормоны щитовидной железы необходимы
биосинтеза белка и деления клеток в организме. Эти гормоны
регенерацию большинства тканей организма вообще и самой
ности. Таким образом, при полном прекращении секреции тире
монов или снижении их концентрации в крови ниже порогово
регенерация железы даже при избытке тиреотропина оказывается
ной. Если функция железы снижена в результате дефицита йода, и
ждение структур железы оказалось столь значительным, что приве
кому уменьшению уровня тиреоидных гормонов в крови, мобилизу
кровь по механизму обратной связи тиреотропин вызывает не регене
а компенсаторную гипертрофию железы. Следовательно, процессы р
рации будут тем слабее, чем меньше остается неповрежденной ткани
(например, после резекции). При недостаточности процессов регене
щитовидной железы возникает необходимость в их искусственной с

ции. Искусственное управление регенерацией щитовидной железы требует экзогенного введения тщательно дозируемых оптимальных количеств тиреоидных гормонов, чтобы, с одной стороны, стимулировать процессы регенерации, и, с другой стороны, не подавить их избытком повышенной секреции тиреотропина.

Регенераторная способность высока и в других эндокринных железах, например, в надпочечниках. Так, гиперфункция коры надпочечников, вызванная, например, избыточной стимуляцией кортикотропином гипофиза, приводит к ее гипертрофии вследствие усиления секреторного процесса. При этом происходит и перестройка структуры коры с преимущественным увеличением массы клеток пучковой зоны. Регенерация коры надпочечников есть следствие первичного повреждения ткани и, хотя при этом механизм обратной связи приводит к увеличению в крови уровня кортикотропина, для полноценной регенерации, помимо кортикотропина, необходимы и другие стимулы — клеточные стимуляторы регенерации, наличие тиреоидных гормонов, а также предшественников синтеза и метаболитов стероидных гормонов коры надпочечника. Процесс регенерации коры надпочечника развивается при различных степенях повреждения, даже при энуклеации, то есть почти полном удалении. Формирующаяся при регенерации перестройка метаболических процессов ведет к изменению количественных и качественных характеристик биосинтеза стероидных гормонов, что вызывает не только стимуляцию репаративных процессов в самой коре надпочечников, но и влияет на функции организма, нередко вызывая вторичные нарушения. Так, следствием регенерации коры надпочечников является артериальная гипертензия; в экспериментах на животных показано, что повреждение коры надпочечников, воспроизводимое разными способами (раздавливанием, прошиванием, энуклеацией и т. п.), приводит к формированию артериальной гипертензии, получившей название «регенерационной».

Компенсация нарушенных функций эндокринных желез осуществляется и на межсистемном уровне. Так, биологическая активность секретируемых в кровь гормонов меняется в результате их связывания транспортными белками крови. Избыточная секреция кортизола корой надпочечников ведет к увеличению в крови не только свободной, но и связанной транскортином формы гормона, а избыточное связывание гормона транспортными белками уменьшает его биологическую активность. Так происходит в торпидную фазу травматического шока, когда повышенная секреция кортизола сопровождается избыточным образованием связанной формы гормона. Напротив, в начальную фазу стресса («реакция тревоги» по Селье) происходит высвобождение кортизола из связи с транскортином, что ведет к увеличению в крови концентрации биологически активной формы гормона и является необходимым условием защитной реакции организма. Благодаря образованию нескольких транспортных форм гормона, осуществляется более значимая компенсация избыточных количеств гормона в крови. Так, при повышении концентрации кортизола в крови выше 11,0 мкмоль/л часть гормона связывается, помимо транскортина, с альбумином крови.

Компенсация избыточной секреции в кровь гормонов осуществляется и активацией их разрушения в печени, метаболических превращений в тканях-мишенях и экскреции с мочой. При недостаточном синтезе и секре-

ции гормонов эти процессы, напротив, протекают менее инте
компенсаторным процессам межсистемного уровня относится
ние депонирования гормонов в тканях. Так, при тиреотоксикозе
де снижается содержание депонированных катехоламинов, пос
роксин нарушает процессы окислительного фосфорилирования
дефициту АТФ, а также тормозит дофадекарбоксилазу. Избыто
вень в крови тиреоидных гормонов вызывает повышение чувств
тканей, в частности сердца, к катехоламинам. Уменьшение коли
техоламинов в миокарде, таким образом, является важным м
компенсации эффекта избыточных количеств тиреоидных гормон
дечную мышцу.

Компенсаторные реакции на уровне эффектора нередко по
правилу исходного состояния. Сущность этого правила заключае
что исходное состояние функциональной активности ткани, о
системы определяет величину и характер их реакции на раздраж
в условиях повышенной функциональной активности эффектора
и уровень обмена веществ) гормоны-активаторы функции могут в
вызывать эффекта либо вести к ослабленному или даже противо
(то есть угнетающему) эффекту. Напротив, при ослабленной фун
ной активности эффектора такие гормоны-стимуляторы вызывают
вило, более мощный активирующий эффект. Подобной законо
подчиняются и метаболические эффекты гормонов. Например,
повышенного катаболизма белка в организме глюкокортикоиды
ют свой катаболический эффект, либо проявляют его значитель
либо вызывают даже анаболическое действие. В механизмах реали
вила исходного состояния, наряду с участием гормонов-антагони
цессов саморегуляции метаболизма, существенную роль играет за
функциональной активности клеток изменение количества и
клеточных мембранных рецепторов гормонов.

Компенсация избытка или недостатка уровня гормонов в кр
также осуществляться на уровне тканей-мишеней изменениями
афинности клеточных мембранных рецепторов, приводя к десенс
клеток в условиях избытка гормонов или их сенситизации при г
ном дефиците (глава 1).

**Компенсация нарушений процессов метаболизма и физиологичес
ций, регулируемых эндокринной железой, при недостаточности е
нов.** Наиболее значимую роль в компенсации нарушений дея
эндокринных желез играют компенсаторные процессы, напра
на поддержание секреторной деятельности железы, уровня гормо
или его влияния на органы-мишени, а обеспечивающие компенс
достаточных или избыточных эффектов гормона, то есть ком
нарушений регулируемых гормоном процессов — метаболическ
циональных.

Один из важнейших механизмов такой компенсации связан с
синергизма и антагонизма эффектов гормонов разных эндокрин
Так, адреналин, глюкагон, глюкокортикоиды, соматотропин
уровень глюкозы в крови за счет расщепления гликогена, глюко
и подавления ее утилизации периферическими тканями. Инсул
водействует этим эффектам и вызывает гипогликемию. Примера

тизма (хотя и частичного) могут служить и эффекты паратирина и кальцитриола (активация всасывания кальция в кишечнике), а антагонизма — эффекты паратирина (гиперкальциемия) и кальцитонина (гипокальциемия). Как правило, и синергизм, и антагонизм эффектов гормонов являются не полными, и поэтому компенсация одних нарушений метаболизма и функций сопровождается усугублением других. Это особенно наглядно проявляется в процессе формирования нарушений деятельности эндокринной железы, когда нерезкие, предпатологические отклонения функции компенсируются, а более выраженные — проявляются.

Деятельность эндокринных желез взаимозависима вообще, и эта взаимосвязь проявляется не только в виде изменений синтеза и секреции гормонов одной железы под влиянием гормонов другой (например, кортикостероиды подавляют функцию щитовидной железы), но и на уровне эффекторов (например, паратирин ингибирует антидиуретический эффект вазопрессина). Способность гормона менять реакцию ткани-мишени к действию других гормонов и нейромедиаторов, получившая название «реактогенное действие гормона» (см. том 1 «Основ физиологии человека»), является одним из важных механизмов компенсации нарушенных в организме метаболических процессов и физиологических функций при патологии эндокринной системы. Так, например, нарушения роста тела при нерезком дефиците соматотропина не происходит благодаря реактогенному действию инсулина и инсулиноподобных факторов роста, повышающих чувствительность тканей к соматотропину.

Нарушения функций и их компенсация при инсулиновой недостаточности. Межгормональные взаимоотношения компенсаторного и дисрегуляторного характера проявляются при одном из наиболее распространенных эндокринных заболеваний — сахарном диабете, характеризующемся абсолютной или относительной недостаточностью инсулина. Сахарный диабет — это собирательное понятие, включающее в себя ряд разных по этиологии и генезу патологических процессов. Например, спонтанный диабет делят на инсулинозависимый (I тип) и инсулинорезистентный (II тип А и Б подтипов), диабет может быть и вторичным. Недостаточность секреции инсулина бета-клетками островков Лангерганса при I типе диабета или снижение чувствительности к инсулину при II типе, как правило, сочетаются с отсутствием адекватного гипергликемии подавления секреции глюкагона, и, таким образом, глюкагон, являясь антагонистом инсулина, усиливает последствия дефицита инсулина. Характерным для инсулиновой недостаточности является относительный избыток контринсулярных гормонов.

В основе развития *инсулинозависимого диабета* лежит сочетание генетических и аутоиммунных факторов, приводящих к деструкции бета-клеток. Для *инсулиннезависимого диабета* характерно нарушение действия инсулина на ткани-мишени из-за: 1) уменьшения количества тканевых рецепторов к инсулину, связанного с полиморфизмом 19 хромосомы; 2) уменьшения количества рецепторов к инсулину из-за десенситизации; 3) снижения сродства рецепторов к инсулину; 4) образования антител к эндогенному инсулину как следствие нарушений во 2-й и 14-й хромосомах; 5) нарушения активности рецепторной тирозинкиназы; 6) нарушения процессов аутофосфорилирования-дефосфорилирования инсулиновых рецепторов; 7) нарушения в системах вторичных посредников инсулин-рецепторного взаимодействия — об-

разовании диацилглицерола, инозитолтрифосфата, простагланди
и др.; 8) нарушения в генах, контролирующих синтез белков-тр
глюкозы (полиморфизм 1-й и др. хромосом); 9) снижение акти
ментов, осуществляющих пострецепторные механизмы действия
Одновременно с нарушением действия инсулина на ткани-ми
место и функциональная недостаточность бета-клеток, проявл
угнетении нормальной пульсирующей секреции инсулина с
стью в 12–15 минут.

Важную роль в механизме развития инсулинонезависимого ди
ет гипергликемия. Так, хроническая гипергликемия ведет к нар
ствительности бета-клеток к глюкозе, что ослабляет обратную с
ции в результате десенситизации клеток. Явление десенситизаци
ток связано с нарушением в них мембранных процессов, в част
дением активности фосфолипазы С, гидролиза мембранных фосф
дов и снижением образования $ИФ_3$ и диацилглицерола, образов
бытка простагландина E_2, ингибирующего секрецию инсулина.
ты гипергликемии получили название *«феномен токсичности гл*
ределенную роль в нарушении секреторной деятельности бета-к
инсулинонезависимом диабете играет и компенсаторное ауто
ние секреции инсулина, поскольку инсулин способен угнетать со
синтез. В условиях начально избыточной продукции инсулина
нонезависимых вариантах сахарного диабета компенсаторное а
рование ведет к снижению секреции инсулина.

Относительный (к уровню контринсулярных гормонов) дефи
на может быть следствием первичной избыточности секреции
антагонистов. Так, избыток соматотропина сопровождается ги
ей и глюкозурией; плацентарный лактоген нарушает толерантно
козе, и его избыток может вести к появлению признаков сахар
у беременных женщин; избыток катехоламинов при феохромо
провождается гипергликемией и глюкозурией. Гиперпродукция
гормонов вызывает снижение толерантности к глюкозе, тенде
пергликемии натощак, гипергликемию и глюкозурию после пр
что активирует секреторную деятельность бета-клеток и может
их истощению с появлением инсулиновой недостаточности. Под
лизации глюкозы тканями и активация глюконеогенеза, происх
избытке кортизола, за счет гипергликемии стимулируют секре
на, что может вести к истощению бета-клеток и недостаточности

Инсулин является основным анаболическим гормоном органи
му его абсолютный или относительный дефицит вызывает повы
ня в крови энергетического и пластического материала (гиперг
пераминоацидемия, гиперлипацидемия) при нарушении способ
депонированию и истощении эндогенных запасов. Повышение в кр
энергетических и пластических субстратов в условиях нарушения
зации является своеобразной компенсаторной реакцией, ведущей
градиента их концентрации между кровью и тканями.

В начальных стадиях инсулиновой недостаточности в крови на
мального уровня глюкозы натощак отмечается снижение толер
глюкозе. В таких случаях принятая глюкоза не вызывает адекв
ции инсулина и медленнее метаболизирует в тканях, особенно в

способность утилизировать глюкозу снижается на 1/3. В последующем повышается уровень глюкозы в крови натощак, что следует рассматривать как своеобразную реакцию компенсации для поддержания исходного уровня инсулина при ослабленной реакции бета-клеток на глюкозу. Рост уровня глюкозы в крови связан не столько с ее избыточной продукцией, сколько с падением утилизации. Повышается и роль в гипергликемии глюконеогенеза, так как для его подавления требуются большие количества инсулина, чем для угнетения гликогенолиза. Нарастание недостаточности бета-клеток приводит к тому, что даже выраженная гипергликемия теряет способность вызывать ответ этих клеток в виде прироста секреции инсулина.

Инсулиновая недостаточность проявляется в снижении способности организма к «запасанию» не только глюкозы, но и других необходимых для метаболизма материалов. Так как инсулин стимулирует поглощение аминокислот мышечной тканью и синтез белка, тормозит белковый распад и освобождение аминокислот, инсулиновая недостаточность приводит к снижению утилизации аминокислот и синтеза белка. Уровень аминокислот, повышающийся при инсулиновой недостаточности в крови, отражает снижение синтеза и увеличение распада белка в мышечной ткани. Однако прирост в крови содержания аминокислот касается лишь аминокислот с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин), тогда как содержание аланина снижается. Это может рассматриваться как своеобразная реакция компенсации и связано с тем, что аланин при недостатке инсулина почти в два раза более интенсивно поглощается печенью, где используется в глюконеогенезе. Особенно резким прирост содержания аминокислот в крови (аминоацидемия) бывает при сахарном диабете после приема пищи, что позволяет считать, что инсулиновая недостаточность проявляется падением толерантности не только к глюкозе, но и к белку. Хотя аминоацидемия и облегчает транспорт аминокислот в мышечные клетки, то есть может рассматриваться как реакция компенсации, тем не менее поступившие в клетки аминокислоты почти не включаются в белки, а подвергаются распаду.

Инсулин тормозит в жировых клетках специфическую липазу, стимулирует синтез жирных кислот и образование жира в жировой ткани. Соответственно, дефицит инсулина сопровождается торможением поглощения хиломикронов жира и свободных жирных кислот, угнетением липогенеза и активацией липолиза.

Таким образом, при недостаточности инсулина поступившие с пищей вещества не запасаются в тканях, а увеличивается их концентрация в крови — возникают гипергликемия, гипераминоацидемия, гипертриглицеридемия (рис. 5.1). Выраженный дефицит инсулина вызывает повышение в крови уровня энергетических и пластических материалов и натощак за счет ускоренного опустошения их запасов (реакции протеолиза и липолиза) и избыточной продукции (реакции глюконеогенеза, кетогенеза) из предшественников.

Описанные реакции во-многом напоминают компенсаторные процессы при голодании, в связи с чем существует выражение, что голодание напоминает легкий диабет. Действительно, при голодании для сохранения уровня снабжения головного мозга глюкозой происходит снижение скорости утилизации глюкозы мышечной и жировой тканями и активация глюконеогенеза в печени, что в значительной степени обусловлено компенсаторным

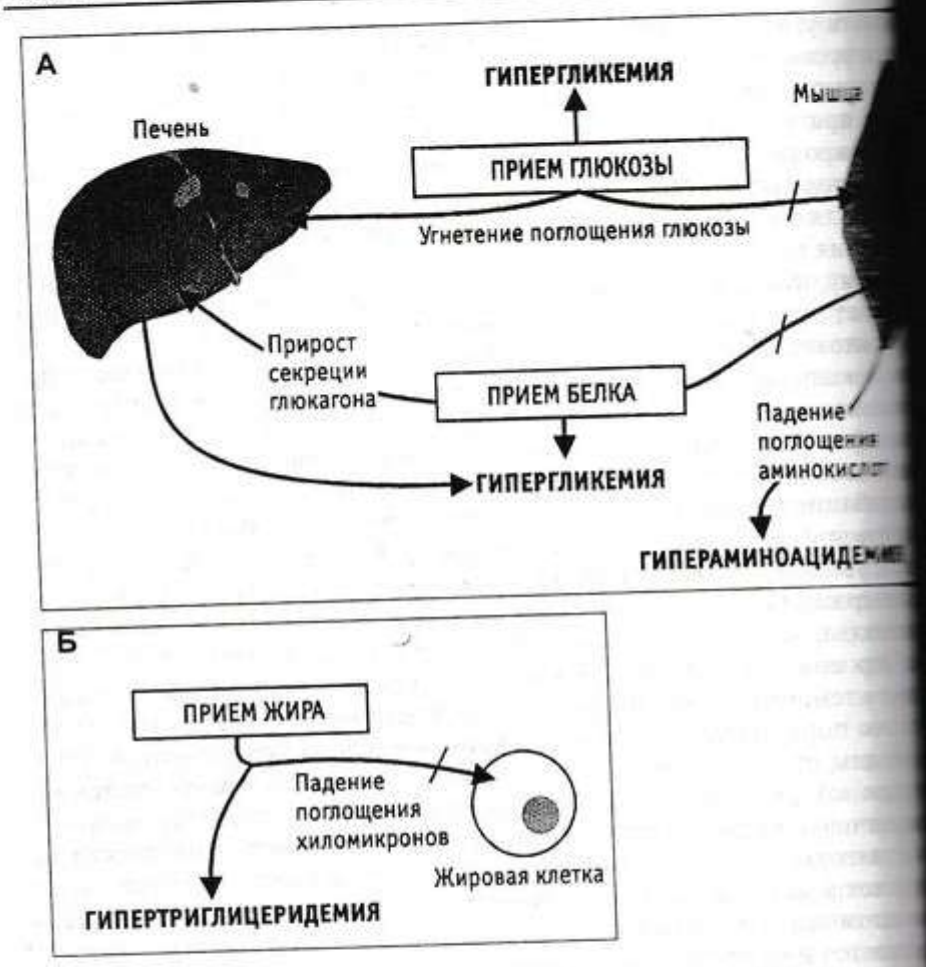
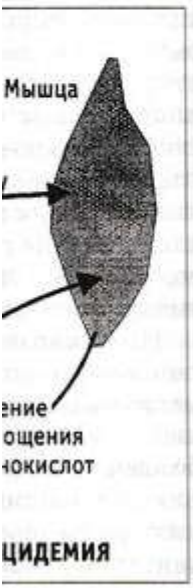


Рис. 5.1. Метаболические реакции после приема пищевых
(А — углеводов и белков; Б — жиров) при инс
недостаточности.

Перечеркнутыми стрелками обозначено нарушение утилизации
новных субстратов, ведущее к увеличению их концентрации в

снижением секреции инсулина в кровь, уменьшением чувствительн
клеток к физиологическим стимулам и развитием относительной р
ности к инсулину жировой и мышечной тканей. Происходящие пр
нии мобилизация жирных кислот из жировой ткани, снижение си
ка в мышечной ткани и мобилизация аминокислот в кровь, повы
тогенеза в печени — во-многом есть следствие уменьшения секре
лина. В почках при этом возрастает не только глюконеогенез, но и
ся много NH_3, что имеет компенсаторное значение, так как по
экскреция кетокислот происходит с аммонием, а не с натрием, ч
шает потери последнего с мочой.

Вместе в тем, хотя сдвиги метаболизма при сахарном диабете
нают изменения при голодании, они более значительны и неадек
ворят, что изменения при диабете — это страшная карикатура на
торные реакции при голодании. Происходящие при сахарном диаб



щевых веществ
и инсулиновой

изации тканями ос-
ции в крови.

ительности бета-
ьной резистент-
щие при голода-
ние синтеза бел-
повышение ке-
секреции инсу-
, но и образует-
ак повышенная
ием, что умень-

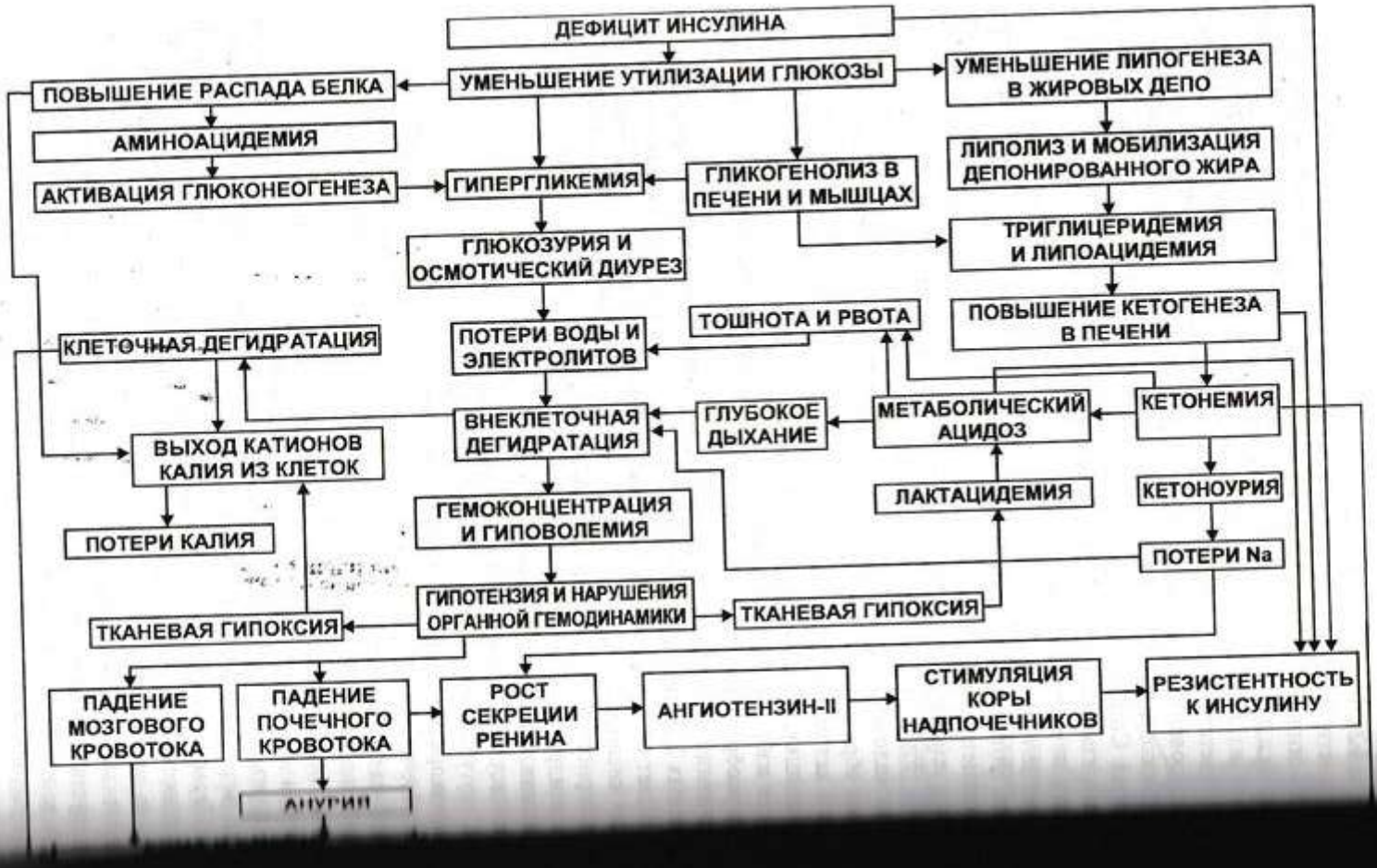
абете и напоми-
еадекватны. Го-
ра на компенса-
м диабете нару-

щения затрагивают все виды обменных процессов, ведут к прогрессирующему нарушению многих процессов жизнедеятельности, вплоть до комы и гибели (рис. 5.2), поскольку компенсаторные процессы при инсулиновой недостаточности быстро достигают предела возможностей. Так, при дефиците инсулина снижается утилизация глюкозы тканями, в основном, мышечной и жировой, а под действием контринсулярных гормонов в них происходит гликогенолиз. Наряду с глюконеогенезом эти процессы ведут к гипергликемии. Соответственно, растет концентрация глюкозы в первичной моче, и, когда ее уровень превышает максимальный канальцевый транспорт, появляется глюкозурия. Следствием глюкозурии является осмотический диурез и полиурия. Способствует последней и падение эффективности вазопрессина в механизме концентрирования мочи.

Полиурия ведет к избыточным потерям воды и электролитов, что способствует дегидратации внеклеточного, а позднее и внутриклеточного пространств. Потеря воды из внутрисосудистого сектора ведет к гиповолемии и гемоконцентрации, нарушающим центральную (гипотензия) и периферическую гемодинамику. Падение тканевого кровотока приводит к циркуляторной гипоксии, усилению анаэробного гликолиза, избыточному образованию молочной кислоты и лактатацидозу. Способствует ацидозу и избыточное образование в печени кетоновых тел, приводящее к кетонемии. Ацидоз и кетонемия вызывают тошноту, рвоту и, возбуждая дыхательный центр, одышку. Тошнота ограничивает прием жидкости, а рвота и одышка ведут к ее избыточным потерям, что усугубляет дегидратацию и расстройства кровообращения.

Нарушения процессов гликолиза вызывают уменьшение образования в эритроцитах 2, 3-дифосфоглицерата, сродство гемоглобина к кислороду растет, и падает способность к диссоциации оксигемоглобина, что еще больше ухудшает кислородное обеспечение тканей. Нарушениям водно-солевого и циркуляторного гомеостазиса способствуют кетонурия и потери натрия, клеточная дегидратация и потери калия, падение почечного кровотока и мочеобразования, вплоть до анурии. Метаболические расстройства при дефиците инсулина способствуют формированию инсулинорезистентности тканей, усугубляющей инсулиновую недостаточность.

Инсулинорезистентности тканей способствуют контринсулярные гормоны, высокие концентрации свободных жирных кислот в крови (гиперлипацидемия) из-за липолиза; избыток водородных ионов при ацидозе, нарушающий инсулин-рецепторное взаимодействие на мембранах клеток и угнетающий гликолиз на уровне фосфофруктокиназы. Длительная и резко выраженная недостаточность инсулина ведет к нарушению деятельности мозга, вплоть до комы и смерти, из-за дегидратации мозговых клеток, расстройств мозгового кровотока и гипоксии, кетонемии и ацидоза, анурии и уремии. Терминальным стадиям инсулиновой недостаточности способствуют и поздние осложнения диабета в виде макро-, микроангиопатий и нейропатий из-за ускоренного развития атеросклероза, гликолизирования белков клеточных мембран эндотелия, базальной мембраны клубочков почек, белков хрусталика, мембраны эритроцитов, коллагена, тубулина и миелина нервных волокон. Следствием нейропатии может быть и недостаточность контрегуляторных эффектов глюкагона и адреналина, что проявляется в ложной гипогликемии после введения инсулина извне.


ДЕФИЦИТ ИНСУЛИНА
УМЕНЬШЕНИЕ УТИЛИЗАЦИИ ГЛЮКОЗЫ
ПОВЫШЕНИЕ РАСПАДА БЕЛКА
АМИНОАЦИДЕМИЯ
АКТИВАЦИЯ ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗА
ГИПЕРГЛИКЕМИЯ
ГЛИКОГЕНОЛИЗ В ПЕЧЕНИ И МЫШЦАХ
УМЕНЬШЕНИЕ ЛИПОГЕНЕЗА В ЖИРОВЫХ ДЕПО
ЛИПОЛИЗ И МОБИЛИЗАЦИЯ ДЕПОНИРОВАННОГО ЖИРА
ТРИГЛИЦЕРИДЕМИЯ И ЛИПОАЦИДЕМИЯ
ГЛЮКОЗУРИЯ И ОСМОТИЧЕСКИЙ ДИУРЕЗ
ТОШНОТА И РВОТА
ПОВЫШЕНИЕ КЕТОГЕНЕЗА В ПЕЧЕНИ
КЛЕТОЧНАЯ ДЕГИДРАТАЦИЯ
ПОТЕРИ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ
ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДЕГИДРАТАЦИЯ
ГЛУБОКОЕ ДЫХАНИЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ АЦИДОЗ
КЕТОНЕМИЯ
ВЫХОД КАТИОНОВ КАЛИЯ ИЗ КЛЕТОК
ГЕМОКОНЦЕНТРАЦИЯ И ГИПОВОЛЕМИЯ
ЛАКТАЦИДЕМИЯ
КЕТОНОУРИЯ
ПОТЕРИ КАЛИЯ
ПОТЕРИ Na
ГИПОТЕНЗИЯ И НАРУШЕНИЯ ОРГАННОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ
ТКАНЕВАЯ ГИПОКСИЯ
ПАДЕНИЕ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА
ПАДЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА
РОСТ СЕКРЕЦИИ РЕНИНА
АНГИОТЕНЗИН-II
СТИМУЛЯЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ
РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИНСУЛИНУ
АНУРИЯ

Способы искусственной компенсации инсулиновой недостаточности. Наиболее распространенным является способ компенсации недостаточности инсулина путем парентерального введения экзогенного гормонального препарата или его аналогов. Наряду с применением препаратов инсулина, используются сульфонилмочевинные антидиабетические препараты и бигуаниды. Производные сульфонилмочевины не только стимулируют секрецию инсулина бета-клетками за счет поступления ионизированного кальция в клетки, но и оказывают внепанкреатическое антидиабетическое действие, непосредственно влияя на органы мишени (мышцы, печень, жировую ткань) и уменьшая разрушение или связывание инсулина антителами. Бигуаниды действуют на клеточные мембраны в присутствии инсулина, увеличивая тканевую утилизацию глюкозы, снижая глюконеогенез и всасывание глюкозы в кишечнике.

При медикаментозных способах компенсации недостаточности инсулина основой контроля полноты компенсации является уровень гликемии. Однако эти способы имеют недостаток — отсутствие постоянного компенсаторного изменения концентрации инсулина, адекватного метаболической ситуации в организме. В связи с этим разрабатываются три основных пути искусственной компенсации инсулиновой недостаточности: 1) трансплантация (железы, изолированных островков, культуры бета-клеток или генов, кодирующих синтез инсулина); 2) искусственная поджелудочная железа или биостатор (анализатор уровня глюкозы в крови, компьютер и микронасос для введения необходимых доз инсулина), программируемый портативный дозатор инсулина с многодневным запасом гормона (имитирование биоритмики секреции инсулина в соответствии с установленным жестким режимом питания); 3) аппараты «открытого типа», позволяющие производить инфузии инсулина с постоянной скоростью или форсированно, «импульсно», но без учета уровня глюкозы в крови в данное время.

Определенное место в способах искусственной компенсации инсулиновой недостаточности занимает дозированная физическая нагрузка, ведущая к повышению поглощения глюкозы работающими мышцами, гликогенолизу в мышцах и активации окисления в них жирных кислот, а также к потенцированию метаболических эффектов инсулина. Ежедневные физические упражнения при отсутствии противопоказаний способствуют снижению потребности скелетных мышц в инсулине и компенсации диабета.

Нарушения функций и их компенсация при недостаточности гормонов аденогипофиза. Различают тотальную и частичную недостаточность аденогипофиза. При *тотальной недостаточности* или пангипопитуитаризме вследствие первичного поражения гипофиза (наиболее частая причина — геморрагический некроз гипофиза вследствие синдрома диссеминированного свертывания крови) выпадает синтез и секреция всех аденогипофизарных гормонов, что при резкой степени выраженности носит название болезни Симмондса. Недостаточность всех гормонов аденогипофиза — соматотропина, тиреотропина, кортикотропина и гонадотропинов вызывает глубокое истощение с уменьшением массы всех тканей, особенно мышечной и жировой, получившее название *гипофизарной кахексии.* При этом атрофические и дистрофические процессы захватывают и сердце, и органы брюшной полости, и эндокринные железы. Основной обмен снижается более резко (почти в 2 раза), чем при полной тиреоидной недостаточности, что

Рис. 5.2. Основные механизмы метаболических и функциональных нарушений при дефиците инсулина.

свидетельствует о выпадении синергических эффектов многих гор
процессы метаболизма. Артериальное давление и температура тел
ются, уровень сахара в крови понижен (дефицит тиреоидных гор
кортикостероидов), компенсаторно возрастает чувствительность
инсулину. Половая функция прекращается, и атрофируются перв
ловые признаки (дефицит гонадотропинов и половых кортикост
разрушаются и выпадают зубы (дефицит соматотропина и тиреои
монов), кожа атрофична, сухая и морщинистая, волосы выпадают
тиреоидных гормонов). Атрофия тканей многих органов вызвана
том соматотропина и тиреоидных гормонов. Более резко, чем при
ной недостаточности, нарушается и психический статус — вялость
мия, апатия, нарушения интеллекта, больные напоминают глубок
ков. Парентеральное введение таким больным одного из гормонов
пофиза, уровень которых в крови резко снижен, может привести
из-за нарушенной межгормональной координации. Так, парентера
дение им экзогенных тироксина, инсулина ведет к усугублению
мии, коме и может вызвать смерть. Введение таким больным
практически не устраняет гипогликемию, так как запасы гликоге
низме полностью исчерпаны. Обычно заместительную терапию
сочетаниями нескольких гормонов аденогипофиза, тщательно ко
у пациента гликемию и уровень основного обмена. Более легки
пангипопитуитаризма, несмотря на отсутствие кахексии, характе
склонностью к превалированию катаболических процессов и гипо
при наличии признаков половой гипофункции. Чаще, чем панги
ризм, встречается частичная, или изолированная, недостаточно
ных гипофизарных гормонов, проявляющаяся, как правило, с
недостаточности периферических желез — надпочечников, щито
половых желез.

Изолированная недостаточность соматотропина может быть р
пени выраженности и возникает внутриутробно, в ранний пост
период, в период полового созревания и после него. Описана и
венная недостаточность соматотропина. Помимо органических
ний аденогипофиза, дефицит соматотропина может быть вызва
нием уровня жирных кислот в крови, ожирением, избыточными
ми прогестерона, глюкокортикоидов, стимуляторов бета-адре
ров, антагонистов серотонина, дофамина, нарушениями функ
видной железы. Чем в более раннем возрасте возникает соматотр
дефицит, тем более выражены нарушения роста тела и органов.
зарный нанизм, то есть уменьшение роста тела или карликовост
вие раннего выраженного дефицита соматотропина), проявляется
ко уменьшением размеров и массы тела, но и размеров внутре
нов (микроспланхния), а также недоразвитием половых органов
ных половых признаков. Развитие мозга, психическое и интелл
развитие не страдают, благодаря адекватной функции щитовидной
и компенсаторным реакциям других ростовых гормонов. Общая
мерность компенсации дефицита соматотропина: чем позднее в
зе формируется дефицит соматотропина, тем он легче компе
Компенсация осуществляется за счет тканевых влияний кортико
кортикостероидных гормонов, тиреотропина и тиреоидных гор

также инсулино-подобных факторов роста. Последние, как известно, образуются и секретируется многими тканями (прежде всего печенью, хрящевой тканью, эпителием и др.) под влиянием соматотропина, однако, эти стимуляторы роста и регенерации, равно как и ряд других цитокинов и клеточных митогенов, могут активироваться и при дефиците соматотропина под влиянием других гормонов.

Нарушения функций и их компенсация при недостаточности коры надпочечников. Недостаточность коры надпочечников имеет черты аналогии с недостаточностью инсулина: дефицит гормонов при этих формах патологии плохо компенсируется, требует при резкой выраженности экзогенной искусственной компенсации, прогрессируя, ведет к тяжелому коматозному состоянию, кризовое ухудшение состояния может быть следствием инфекции или травмы.

По характеру возникновения и течения надпочечниковая недостаточность может быть *острой и хронической.* Острая недостаточность, как правило, является некомпенсированной, хроническая — частично компенсируется в зависимости от причин ее возникновения активацией стимулирующих кору надпочечников факторов (ренин-ангиотензинной системы, секреции кортикотропина и т. п.), повышением чувствительности мембранных гормональных рецепторов, снижением активности гормонов-антагонистов и др. Семь основных типов заболеваний ведут к надпочечниковой недостаточности: 1) острая недостаточность типа синдрома Уотерхауза-Фредерихсена как результат тромбоза надпочечниковых вен, кровоизлияния в надпочечники, следствия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в условиях резкой гипоксии или септицемии; 2) первичная наследственная недостаточность; 3) первичная хроническая недостаточность (болезнь Аддисона, аутоиммунные повреждения); 4) вторичная хроническая недостаточность при патологии гипофиза (пангипопитуитаризм); 5) гипоальдостеронизм; 6) недостаточность после кортикоидотерапии; 7) синдром резистентности к кортизолу.

Острая надпочечниковая недостаточность у человека во многом подобна состоянию экспериментальных животных после удаления надпочечников. Возникновение острой недостаточности возможно и на фоне хронической при повышении потребности организма в кортикостероидах (при травмах, хирургических вмешательствах, инфекциях, кровотечениях, перегревании и гипотермии). Может острая недостаточность возникать и первично как результат диссеминированного внутрисосудистого свертывания и тромбо-геморрагического повреждения коры надпочечников при септических состояниях (по типу феномена Санарелли-Шварцмана).

Острая недостаточность коры надпочечников проявляется быстро прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточностью, гипертермией, адинамией и апатией, переходящими в кому, гипотермией и неминуемо ведет без срочного врачебного вмешательства к смерти. В основе механизмов нарушения функций организма лежит острый дефицит минералокортикоида альдостерона, являющегося жизненно необходимым гормоном. Дефицит альдостерона проявляется прежде всего в резких нарушениях водно-электролитного гомеостазиса — избыточные потери натрия и отрицательный внешний баланс катиона, потери воды и дегидратация, положительный внешний и внутренний баланс калия и гиперкалиемия — что и является основ-

ной причиной нарушения функций нервной системы, сердечно-
недостаточности и гибели.

Резкие электролитные расстройства обусловлены не только
собности почек реабсорбировать натрий и хлорид из канальцевой
и задержкой калия с повышением его концентрации во внеклет
кости. При этом калий накапливается во внеклеточной среде не
за падения его экскреции, но и в результате перемещения из
точной среды. Выход калия из клеток во внеклеточную среду
тат изменения функции клеточных мембран при дефиците ми
тикоидов, а также следствие гипоксии из-за нарушений микро
Дегидратация организма, уменьшение объема циркулирующей кр
артериального давления ведут к снижению почечного кровотока
собствует еще большему накоплению калия в крови и внекле
странстве, а также задержке в крови фосфата и небелкового азота
том этих изменений во внутренней среде нередко являются рво
еще больше усиливающие потери воды и соли.

Дефицит или отсутствие альдостерона проявляется и в нес
ограничивать потери натрия с потом в условиях высокой тем
ружающей среды. Известно, что в норме секреция альдостерона
вышается в условиях теплового воздействия на организм, а вы
гормон снижает концентрацию натрия в поте, усиливая его ре
Потери натрия и дегидратация сочетаются при дефиците мине
коидов с неспособностью организма реагировать на прием во
нием диуреза, то есть предрасположенностью к водной инток
В качестве ведущей реакции компенсации дегидратации и д
трия отмечается солевой аппетит, отражающий резкую потреб
низма в хлористом натрии. Ограничение приема или лишение
больных быстро приводят их к гибели. Однако одним приемом
пенсировать минералокортикоидную недостаточность невозм
ходима ее искусственная компенсация введением экзогенных
кортикоидов.

Натриурез и снижение почечного кровотока вызывают комп
реакцию активации секреции ренина и образования избытка
на-II, однако поврежденные клетки клубочковой зоны коры
ков при острой недостаточности не в состоянии увеличить пр
достерона в ответ на стимуляцию ангиотензином-II. Более то
спазм артериол, ангиотензин-II усугубляет циркуляторные г
нарушения клеток тканей, вплоть до их некроза.

При одновременном дефиците глюкокортикоидов имеется
гипогликемии, проявляющаяся в быстром падении уровня гл
ви при голодании, что связано с неспособностью компенсиро
ток поступления глюкозы путем глюконеогенеза. Тенденция к
голоданию частично компенсируется повышенной чувствител
ней к инсулину. Недостаточность глюкокортикоидов проявля
жении резистентности организма к действию повреждающих
ных факторов. Наиболее значимо страдают при дефиците гл
дов эффекты катехоламинов, что связано как с нарушением
так и с отсутствием реактогенного (пермиссивного) по отноше
холаминам действия глюкокортикоидов. Синтез метилтрансферазы

катализирующего образование адреналина из норадреналина в мозговом веществе надпочечника, при отсутствии глюкокортикоидов резко угнетается. Дефицит глюкокортикоидов ведет к ослаблению прессорного и бронходилатирующего действия катехоламинов, а также многих метаболических эффектов — калоригенного, липолитического, гликогенолитического.

Компенсаторной реакцией на ослабление эффектов адреналина при дефиците глюкокортикоидов является повышение количества бета-адренорецепторов в тканях-мишенях и увеличение их сродства к адреналину. Компенсаторное повышение продукции кортиколиберина и кортикотропина не может активировать синтез глюкортикоидов при двустороннем повреждении надпочечников, однако при одностороннем повреждении под влиянием кортикотропина происходит гипертрофия и гиперфункция преимущественно пучковой зоны неповрежденной железы. Вненадпочечниковые эффекты избыточно секретируемого кортикотропина несколько ослабляют дефицит энергообеспечения тканей, благодаря липолитическому действию гормона, однако прямое инсулинвысвобождающее влияние кортикотропина на бета-клетки островков Лангерганса усугубляет гипогликемию.

Первичная наследственная недостаточность коры надпочечников, называемая иногда надпочечниково-половым синдромом, может быть обусловлена врожденным дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Из-за дефицита этого фермента нарушаются метаболические превращения прогестерона в глюкокортикоиды, а синтез кортикостероидов идет по пути образования половых гормонов. Дефицит глюкокортикоидов по механизму обратной связи активирует секрецию кортикотропина гипофизом, что лишь дополнительно стимулирует образование половых стероидов. У девочек при этом возникают признаки вирилизации, а у мальчиков — преждевременное развитие половых органов. Избыточная секреция кортикотропина и его предшественника сопровождается гиперпигментацией кожи. Если дефицит 21-гидроксилазы частичный, то образование альдостерона почти не страдает, однако примерно в 1/3 случаев наследственного дефекта имеется полное отсутствие фермента и 21-гидроксилирования прогестерона, что приводит и к выпадению синтеза альдостерона. В таких случаях надпочечниковая недостаточность сопровождается вышеописанными признаками нарушения водно-электролитного и циркуляторного гомеостазиса. При дефиците 11-гидроксилазы отмечается избыточная продукция дезоксикортикостерона, что ведет к развитию артериальной гипертензии.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников, как правило, проявляется дефицитом всех трех групп кортикостероидов и, соответственно, нарушениями водно-электролитного и циркуляторного гомеостазиса, функций пищеварения, кроветворения, метаболизма, половых функций, апатией и депрессией, гипотензией и головокружением, гиперпигментацией кожи, влечением к соленой еде. Хроническое течение может обостряться с появлением типичного криза острой надпочечниковой недостаточности. Неполный дефицит кортикостероидов, наряду с частичной компенсацией нарушенных функций за счет внутрисистемных механизмов, позволяет сохранить жизнедеятельность организма.

Вторичная хроническая недостаточность надпочечников при патологии гипофиза проявляется преимущественно дефицитом глюкокортикоидов из-

за нарушения секреции кортикотропина. Секреция альдостеро
хранена, а дефицит андрогенов проявляется слабо, особенно
Гиперпигментация отсутствует, так как гипофиз не в состоянии
на снижение уровня глюкокортикоидов в крови увеличением
кортикотропина. Вместе с тем, глюкокортикоидная недостаточ
сочетаться при тотальном поражении гипофиза с тиреоидной
недостаточностью из-за сниженной продукции тиреотропина
пина аденогипофизом. Признаки недостаточности минерало
выражены слабо.

При редко встречающемся *гипоальдостеронизме*, вызванном
ным поражением клубочковой зоны коры надпочечников или
дефектом фермента 18-гидроксилазы, на первый план выступ
ния водно-электролитного обмена и кровообращения. Неск
встречается псевдогипоальдостеронизм у новорожденных, связ
чувствительностью почечных канальцев к эффектам альдостер
ные проявления заключаются в нарушении развития новорож
типичных расстройствах водно-электролитного баланса: гипо
гиперкалиемии, потерях натрия и хлоридов с мочой. Уровень ал
в крови повышен. Как правило, дефект чувствительности почеч
цев не полный и постепенно компенсируется нарастанием се
достерона под влиянием резко активированной ренин-ангио
системы.

Проявлением патологии рецепторных структур является и син
стентности к кортизолу. Полная резистентность встречается кр
несовместима с жизнью. При частичной резистентности наблюд
кие уровни кортизола в крови без признаков гиперкортицизма
компенсаторной активации секреции и высоких уровней в кро
тропина. Синдром нередко проявляется артериальной гипертен
калиемическим алкалозом из-за резко повышенной продукции
ками под влиянием кортикотропина дезоксикортикостерона, об
свойствами минералокортикоида и, таким образом, задерживающ
в организме при избыточных потерях калия.

Чрезвычайно важной с практической точки зрения в связи с
использованием препаратов кортикостероидов в лечении многих
ний является недостаточность надпочечников после кортикоид
Угнетение продукции собственных глюкокортикоидов при введени
обусловлено торможением гипофизарной секреции кортикотроп
водящего постепенно даже к атрофии коры надпочечников с
чувствительности к кортикотропину. При отмене введения экзоге
монов, особенно острой, проявляются типичные признаки надп
вой недостаточности.

Нарушения функций и их компенсация при тиреоидной недоста
Гормоны щитовидной железы оказывают влияние практически на
цессы жизнедеятельности организма, в связи с чем их врожден
приобретенный дефицит вызывает многочисленные труднокомп
мые нарушения. Вместе с тем введение экзогенных гормонов при
точности функции щитовидной железы быстро устраняет больш
рушений метаболизма и функций в организме. Даже нарушения
головного мозга при врожденном дефиците тиреоидных гормо

устраняться, если заместительная терапия начата не позднее трех месяцев после рождения ребенка. В зависимости от причины и механизма, выделяют несколько групп тиреоидной недостаточности: 1) первичная или внутритиреоидная недостаточность (нарушения чувствительности к тиреотропину, нарушения доставки, утилизации и метаболизма йода, нарушения в синтезе и обмене тиреоглобулина, повреждения и атрофия железы, торможение синтеза гормонов); 2) вторичная или гипоталамо-гипофизарная тиреоидная недостаточность (нарушения образования и секреции тиреотропина); 3) третичная или периферическая тиреоидная недостаточность (нарушения процессов транспорта гормонов кровью, нарушение дейодирования T_4 с образованием T_3 в периферических тканях, сниженная чувствительность тканей-мишеней к T_4 и T_3, избыточная потеря гормонов из-за ускорения их метаболизма и экскреции).

Первичная тиреоидная недостаточность может быть врожденной и приобретенной. Если недостаточность возникает в раннем детстве или даже внутриутробно и сопровождается дефицитом тиреоидных гормонов, типичным ее признаком является замедление умственного развития вплоть до выраженного кретинизма. Возникающий в более поздние сроки дефицит тиреоидных гормонов носит название *ювенильного* и проявляется нарушением полового созревания, замедлением интеллектуального развития, некоторой полнотой и отечностью тела. Тиреоидная недостаточность у взрослых проявляется рядом типичных симптомов: нарушениями памяти и изменениями психического статуса, нестойкостью к холоду, сухостью кожи, нарушениями полового поведения и функций половых органов, одышкой после легких физических нагрузок, мышечной слабостью и склонностью к мышечным спазмам, запорами, хриплой замедленной речью с нарушениями артикуляции, изменениями черт лица с отечностью. Нередко определяется резкое ослабление поглощения железой радиоактивного йода, низкие уровни йода в сыворотке крови, повышение уровня холестерина в крови, анемия, изменения электрокардиограммы и электроэнцефалограммы. У больных с резко выраженной тиреоидной недостаточностью может развиваться микседематическая кома, которая возникает обычно после общего охлаждения и проявляется потерей сознания, гипотермией (ниже 32°С), брадикардией, гипотензией с нарушениями микроциркуляции из-за повышенной вязкости крови. Возникновению этого состояния способствуют также снижение легочной вентиляции и гипонатриемия.

Описанная симптоматика обусловлена, главным образом, выпадением или ослаблением эффектов тиреоидных гормонов, которые активируют окислительные процессы, разобщают окисление и фосфорилирование, повышая тем самым основной обмен и теплопродукцию. Следствием недостатка этих гормонов является уменьшение концентрации и активности окислительных ферментов в митохондриях и транспорта в них АДФ, потребления клетками кислорода и в результате — снижение основного обмена и теплопродукции. Нарушение синтеза белка при дефиците гормонов, обусловленное ослаблением мембранного транспорта аминокислот, стимуляции транскрипции генов и индукции синтеза РНК, ведет к нарушениям пластических процессов в клетках, роста тела и регенерации тканей. Существенную роль в замедлении роста тела и внутренних органов играет выпадение влияния тиреоидных гормонов на индукцию новых мРНК соматотропина. Активация про-

цессов индукции синтеза белков требует кооперативного участия
мум четырех гормонов: трийодтиронина, тестостерона, глюкокор
соматотропина.

Ослабление синтеза мембранного фермента Na-K-АТФазы яв
ной из причин нарушений функции нервной и мышечной тка
систем активного транспорта во многих органах, прежде всего в
кишечнике. Страдает при тиреоидной недостаточности синте
мембранных ферментов и переносчиков, что нарушает всасыва
щеварительном тракте питательных веществ, прежде всего глюк
зи с ослаблением окислительных процессов и нарушением тра
систем для глюкозы, снижается ее утилизация периферическими
печенью. Вместе с тем, из-за нарушений всасывания глюкозы, о
гликогенолиза в печени и мышцах (определенную роль в этом и
лабление эффектов катехоламинов), подавления глюконеогене
глюкозы в крови может быть сниженным. Нарушения окислени
зации липидов влекут за собой липемию, гиперхолестеринемию и
инфильтрацию печени. Метаболические нарушения неизбежно
даются и функциональными расстройствами практически во вс
логических системах (рис. 5.3).

Изменения функций сердечно-сосудистой системы заключает
нии пропорционально основному обмену минутного объема кро
лического артериального давления. Снижение минутного объема
но рядом причин: 1) ослаблением эффектов катехоламинов на
2) уменьшением объема циркулирующей крови; 3) брадикардией
жения автоматии сино-атриального узла (увеличение длительност
циала действия); 4) нарушением возбудимости и электромехани
пряжения в клетках сократительного миокарда; 5) микседематозной
рацией миокарда и снижением его сократимости; 6) замедлением
обновления сократительных белков в миокарде; 7) нарушением
ферментов миозина; 8) снижением скорости поглощения кальц
плазматическим ретикулумом; 9) уменьшением коронарного кро
способствует развитие атеросклероза при гиперхолестеринемии
тием гидроперикарда, что отражает общую тенденцию к накоп
кости в серозных полостях.

Снижение объема циркулирующей крови обусловлено прежд
держкой воды в интерстициальном секторе, а также снижением
ции натрия в канальцах почек. Последнее обуславливает нес
почек адекватно реагировать на повышение поступления натр
низм с пищей. Избыточная задержка воды в организме вызывает
риемию разведения. В почках происходит нарушение разведе
связанное с появлением синдрома неадекватной гиперсекреции
сина, что способствует задержке воды в организме. Последнее с
значительным снижением почечного кровотока, так же, как и кр
других органах.

Существенно нарушается при недостаточности тиреоидных
деятельность желудочно-кишечного тракта. Это касается не толь
ния продуктов гидролиза пищи, но и снижения секреторной дея
пищеварительных желез, ослабления двигательной активности же
кишечного тракта. Функция мышц как гладких, так и поперечно

Рис. 5.3. Метаболические и функциональные следствия тиреоидной недостаточности.

тых, вообще снижена при дефиците тиреоидных гормонов. Это связано с уменьшением энергообеспечения, со структурными изменениями мышечных клеток из-за нарушений внутриклеточной регенерации и снижением нервно-мышечной возбудимости. Мышечная слабость — постоянный признак тиреоидной недостаточности.

Низкий уровень энергообеспечения, падение синтеза белка, в том числе и лизосомальных ферментов, являются одной из основных причин снижения фагоцитарной активности лейкоцитов и нарушений иммунологической реактивности. Это создает условия для повышенной восприимчивости к инфекционным заболеваниям.

Характерными для тиреоидной недостаточности являются снижение функциональной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, уменьшение образования и секреции катехоламинов надпочечниками. Вместе с тем, в тканях, например в миокарде, уменьшается и количество

адренорецепторов, что объясняет снижение их чувствительности
лину.

Тиреоидная недостаточность сопровождается угнетением
функции многих желез и тканей, как правило, из-за снижения
цессов обмена. Так, уменьшается продукция кортикостероидов
гормонов, соматотропина. При первичной или внутритиреоидной
точности по механизму обратной связи увеличена секреция
аденогипофизом, что проявляется накоплением кислых мукополисахаридов в коже, ее отечностью и утолщением.

Одной из частых причин врожденной или приобретенной
недостаточности является дефицит йода в пище и воде или нарушение
захвата из крови и утилизации железой. Основные показатели обмена
приведены на рис. 5.4. При снижении количества йодида в крови

Рис. 5.4. Основные показатели баланса йода в организме.

ная железа быстро компенсирует этот дефицит, усиливая захват
сы тиреоидных гормонов в щитовидной железе значительно
суточную потребность в них организма, поэтому кратковременные
кие уменьшения потребления йода не вызывают нарушений функции
зы. Если дефицит йода более выражен и длителен, синтез и секреция
идных гормонов начинает отставать от потребностей организма,
ется секреция тиреолиберина гипоталамуса и тиреотропина аденогипофиза,
развивается гипертрофия и гиперплазия железы, получившая название
В таких случаях нередко увеличенная масса железы более эффективно
глощает и утилизирует йодид, что компенсирует йодную недостаточность,
поддерживает нормальную секрецию тиреоидных гормонов. Недостаточность
этой компенсаторной реакции ведет к тому, что, несмотря на развитие
железа не в состоянии синтезировать и секретировать адекватные
стям количества тиреоидных гормонов, и возникает тиреоидная недостаточность.
ность. Особенно часто начало ее развития совпадает с повышенной
ности организма в тиреоидных гормонах, например, при охлаждении

Вторичная, или гипоталамо-гипофизарная, тиреоидная недостаточность обусловлена дефицитом тиреотропина аденогипофиза при его повреждениях, опухолях или при гипоталамических нарушениях секреции тиреолиберина и избыточности соматостатина. К числу факторов, угнетающих секрецию тиреолиберина, относятся и некоторые гормоны, например, глюкокортикоиды и соматотропин.

Третичная, или периферическая, тиреоидная недостаточность связана с нарушениями транспорта или взаимодействия тиреоидных гормонов с тканями-мишенями, а также изменениями метаболизма этих гормонов в тканях. После секреции гормоны щитовидной железы связываются в крови со специфическими и неспецифическими транспортными белками, в свободной, а значит и активной, форме остается лишь 0,5% T_3 и 0,045% T_4. На связывание T_3 и T_4 с белками крови влияют другие гормоны — эстрогены повышают, а андрогены ослабляют этот процесс. Ингибиторами связи с белками являются жирные кислоты (олеиновая, линолевая и др.). Количество тироксинсвязывающего глобулина в крови может повышаться при беременности, острых гепатитах. Снижается концентрация этого транспортного белка крови при циррозе печени или нефротическом синдроме, сопровождающихся выраженной гипопротеинемией, под влиянием избытка глюкокортикоидов и при акромегалии.

В метаболизме гормонов в тканях основной реакцией является дейодирование, наиболее интенсивно протекающее в мышцах, печени и почках. Большая часть содержащегося в крови T_3 поступает из тканей после дейодирования в них T_4. Основные эффекты тиреоидных гормонов определяются T_3. Трийодтиронин обладает большей активностью по отношению к окислительным процессам, а изменение скорости дейодирования в норме является важной приспособительной реакцией при повышении потребности организма в энергии. Меняется скорость дейодирования и при патологии, компенсируя недостаток или избыток энергии. Например, при голодании дейодирование снижено, что является энергосберегающей реакцией, а при ожирении, напротив, повышено, и тем самым предотвращается дальнейшее развитие ожирения. Угнетается обмен T_3 и T_4 при действии глюкокортикоидов, в условиях хирургического стресса, при обострениях хронических заболеваний. Кроме указанного механизма, в деградации гормонов в тканях участвуют процессы конъюгации (печень) и дезаминирования (почки). Эффективность гормонов в тканях определяется прежде всего числом рецепторов к ним (главным образом, ядерных и митохондриальных). Дефицит ядерных рецепторов для гормонов в периферических тканях и аденогипофизе, существующий при семейной или спорадической резистентности к гормонам щитовидной железы, вызывает тиреоидную недостаточность. В крови может наблюдаться избыток содержания тиреотропина, T_3 и T_4, но при этом будут отсутствовать клинические признаки гипертиреоза, а появляться симптомы гипотиреоза.

5.2. Эндокринные механизмы компенсации нарушенных функций других физиологических систем

Реакции эндокринной системы являются необходимым эле
пенсаторных процессов, развивающихся в организме при повр
бых физиологических систем. Эндокринные реакции при этом
неспецифический стереотипный характер, усиливая, как прав
внутрисистемной компенсации нарушенных функций за счет
генерации, метаболического обеспечения функций и, соответ
перфункции неповрежденных структур. Вместе с тем, больш
фических внутри- и межсистемных компенсаторных процессов
текает с обязательным вовлечением эндокринной системы.

Неспецифические компенсаторные реакции. Примером нес
го участия эндокринной системы в компенсаторных реакциях
ляются изменения ее деятельности при *стрессе*. Состояние стр
ет как следствие действия на организм любых сильных, в том
мальных и повреждающих, раздражителей. При действии на
вреждающих факторов неспецифические реакции стресса пре
правлены на стимуляцию энергетического обеспечения ком
процессов. Ведущую роль в этих неспецифических реакциях и
ламины и глюкокортикоиды, в значительных количествах мо
кровь (рис. 5.5). Активируя катаболические процессы, эти гор

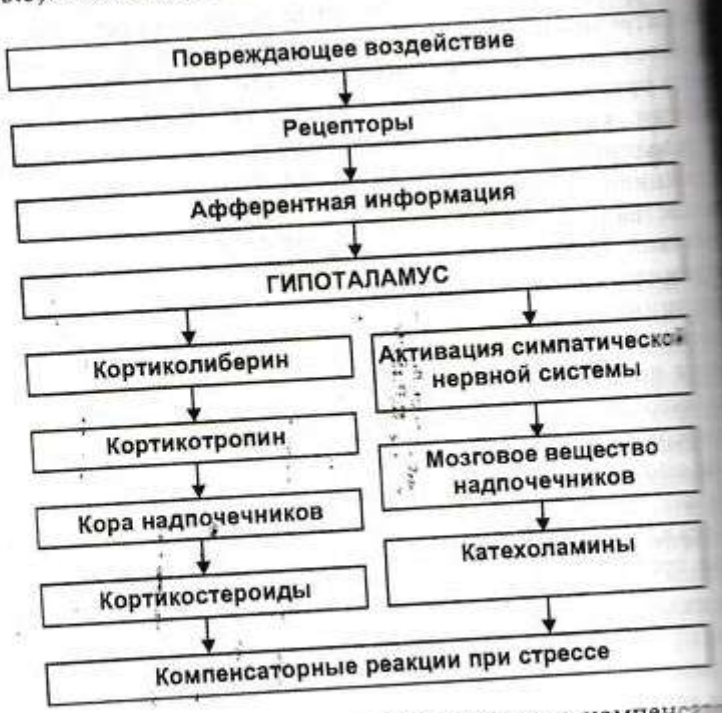


Рис. 5.5. Схема участия эндокринной системы в компенса
циях при стрессе.

гипергликемии — одной из начальных реакций субстратного энергообеспечения. Как следствие гипергликемии, на некоторое время повышается в крови уровень инсулина. Метаболические перестройки при таком гипергормональном профиле связаны прежде всего с активацией в печени фосфорилазы и гликогенолизом, а поступающая в кровь глюкоза под влиянием инсулина интенсивно утилизируется тканями, прежде всего скелетными мышцами. Жиромобилизующий эффект глюкокортикоидов и катехоламинов способствует повышению в крови второго важнейшего энергетического субстрата — свободных жирных кислот. Однако подобный «форсированный» режим функционирования эндокринной системы не может длиться долго, вскоре содержание инсулина в крови уменьшается, что носит название «функциональный транзитный диабет». Это необходимое условие для усиления жиромобилизующего эффекта глюкокортикоидов и активации глюконеогенеза. Важнейшим источником глюкозы как энергетического материала в этот период становится глюконеогенез, но на образование глюкозы расходуется дефицитный пластический материал — аминокислоты. Необходимым условием длительно повышенного энергоснабжения является переключение энергетического обмена с углеводного типа на липидный, тем более, что углеводные резервы в виде гликогена достаточно быстро оказываются практически исчерпанными. Постепенно снижается продукция глюкокортикоидов, устанавливается новое гормональное соотношение: нерезко повышенный уровень глюкокортикоидов при более значительном снижении уровня инсулина. Этот новый уровень функционирования способствует восстановлению равновесия между катаболическими и анаболическими процессами, расходы белка на энергетические нужды снижаются.

Жиромобилизующий эффект гормональной перестройки и образование транспортной формы эндогенного жира — липопротеинов очень низкой плотности — приводят к тому, что растет использование липидов как источников энергии. Жирные кислоты интенсивно окисляются в скелетных мышцах, миокарде и печени. Образующиеся при этом кетоновые тела усиленно окисляются мышечной тканью, почками, а также сердцем и мозгом. Особенно резко ограничивается потребление углеводов мышечной и жировой тканью, что экономит глюкозу для углеводзависимых тканей — головного мозга, кроветворной ткани и эритроцитов, в некоторой степени миокарда. Таким образом, происходящие при стрессе гормональные и метаболические перестройки обеспечивают длительное неспецифическое повышение энергообеспечения процессов компенсации функций, нарушенных после повреждения.

Происходящие при стрессе гормональные перестройки, помимо активации энергетического обеспечения тканей и, соответственно, функциональной активации, способствуют местным компенсаторным реакциям — регенерации и репарации, равно как и развертыванию воспалительной реакции. Изменения кровообращения в участках повреждения, мобилизация в поврежденные ткани пластического материала, регуляция процессов клеточного деления и пролиферации, утилизации материала поврежденных клеток — далеко не полный перечень компенсаторных процессов, обеспечиваемых неспецифическими эффектами гормонов. Даже используемые как липидный источник энергии липопротеиды низкой и очень низкой плотности, проникая в клетки с помощью специального рецепторного аппарата,

подвергаются в них лизосомному расщеплению с образованием
лот, холестерина, фосфолипидов и др., идущих на пластические
способствующих регенерации. Важнейшую роль в организации
компенсаторных реакций (регенерации, воспаления) играют
невые гормоны», образование которых во многом зависит от
влияний на клетки. Среди таких «тканевых гормонов» важны
играют продукты перекисного окисления арахидоновой кислоты
биогенные амины и кинины.

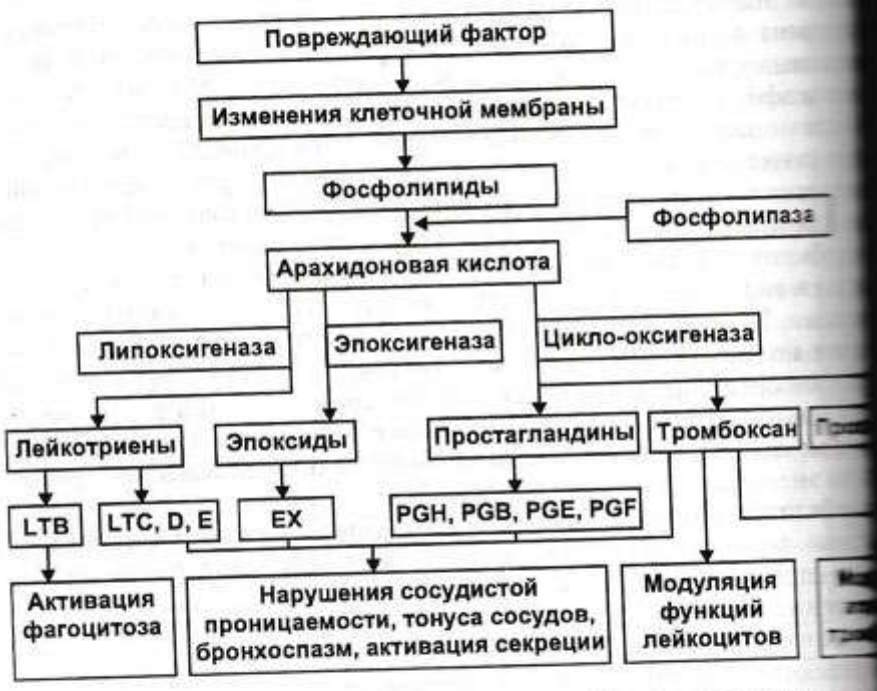


Рис. 5.6. Основные этапы образования эйказаноидов и их
невых компенсаторных реакциях на повреждение

Образование арахидоновой кислоты происходит из мембран
липидов при активации фосфолипазы A_2, чему способствуют
тидные гормоны через вторичный посредник диацилглицерол,
ромедиаторы, химические и физические повреждающие фак
из наиболее мощных ингибиторов фосфолипазы является
арахидоновой кислоты под влиянием специфических фермент
дит образование трех основных групп соединений: лейкотрие
ствии липоксигеназы), эпоксидов (при действии эпоксигеназы
ландинов (под влиянием цикло-оксигеназы). В дальнейшем,
сти от наличия в тканях определенного типа ферментов, прои
зование тех или иных типов простагландинов (PGE, PGF,
простациклина и др.) и лейкотриенов (LTB, LTC, LTD, LTE).
действия простагландинов важное место занимает изменение
аденилатциклазы и уровня цАМФ. Простагландины участвуют
многих физиологических процессов — тонуса артериальных

сокращении гладких мышц матки, овуляции, агрегации тромбоцитов и свертывания крови, моторики кишечника и секреции соляной кислоты в желудке, терморегуляции, проницаемости сосудов, модуляции функций лейкоцитов, тонуса гладких мышц бронхов и др. Простагландины способны индуцировать и усиливать воспалительную реакцию тканей. Благодаря реализации эффектов через цАМФ и Ca^{++}, простагландины способны менять секрецию гормонов, а в органах-мишенях — модулировать их эффекты. Так, увеличивая уровень цАМФ после связи с собственным мембранным рецептором, простагландины имитируют и модулируют эффекты тиротропина, кортикотропина, лютропина, паратирина, а снижая уровень цАМФ в других тканях, ослабляют гормональные эффекты, например, липолитическое действие гормонов на жировую ткань, антидиуретическое действие вазопрессина в почечных канальцах. Очевидно, что эти эффекты простагландинов могут обусловливать компенсаторные неспецифические реакции в условиях патологии. Формирующийся в ответ на повреждение стресс сопровождается жиромобилизующим эффектом, приводит, как указывалось выше, к формированию липидного типа энергообеспечения. Приток в мышцы жирных кислот повышает синтез простагландинов, что, благодаря активации аденилатциклазы, повышает содержание цАМФ в клетках. Результатом является стимуляция РНК-полимеразной активности и повышение синтеза РНК в ядрах мышечных клеток, а соответственно и синтеза белков, что обеспечивает физиологическую регенерацию сократительного аппарата клетки и их гипертрофию. Простагландины ускоряют включение аминокислот в белки, оснований — в РНК и ДНК, активизируют синтез коллагена и стимулируют заживление ран.

Нередко повреждение тканей (прежде всего иммунной природы) сопровождается образованием лейкотриенов. При этом лейкотриены не только способствуют развертыванию патологического процесса, но и ведут к реализации клеточных, тканевых и внутриорганных компенсаторных реакций. Так, например, снижение коронарного кровотока под влиянием лейкотриенов сочетается с отрицательным инотропным эффектом, причем уменьшение сократимости миокарда выражено сильнее, чем ограничение коронарного кровотока, что не позволяет развиться кислородному голоданию миокарда (кислородэкономящая реакция). Лейкотриены являются мощными стимуляторами лейкоцитов, усиливающими их хемотаксис, аттракцию, дегрануляцию и высвобождение лизосомальных ферментов, то есть способствуют реализации защитной функции лейкоцитов в очаге воспаления. Выделяемые клетками и образуемые в очагах повреждения биогенные амины (гистамин, серотонин) и кинины ведут к сосудистым, гемореологическим и метаболическим эффектам, играющим неспецифическую роль в компенсации структурных и функциональных нарушений.

Стресс, как неспецифическая реакция компенсации нарушенных функций, может при резкой выраженности сопровождаться и активацией гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, приводя к росту в крови уровня тиреоидных гормонов. Физиологический стресс, напротив, характеризуется снижением гормональной активности щитовидной железы. Гиперфункция щитовидной железы в ответ на повреждение тканей является неспецифической реакцией компенсации, поскольку тиреоидные гормоны, благодаря стимуляции синтеза белков, способствуют клеточным регенера-

тивным процессам и репарации поврежденных структур. Ак
ламо-гипофизарно-тиреоидной системы может носить и чер
ской компенсации, например, в условиях холодового стресса
ция термического угнетения метаболизма. Стресс при эк
стояниях сопровождается активацией и других гормона
гипоталамо-гипофизарно-андрогенной и гипоталамо-нейр
Повышение активности системы гонадолиберины — гонад
рогены (одним из проявлений является повышение либид
секретируемые при этом андрогены за счет анаболического эф
ствуют репаративным процессам.

При хирургическом и эмоциональном стрессе повышает
зопрессина. Компенсаторное значение активации секреци
заключается в облегчении консолидации процессов памя
нии анальгезии, потенцировании эффектов кортиколибери
кортикотропина, восстановлении нарушенной при кровоп
мики. Избыточная секреция вазопрессина при травмах яв
опережающей перестройки эндокринных механизмов ком
лизующей избыточный гормональный сигнал для предотв
ности потери организмом воды при кровотечении. Реакци
нейрогипофизарной системы может быть и специфической
возникших в организме нарушений водно-солевого и осм
меостазиса (осмотический стресс).

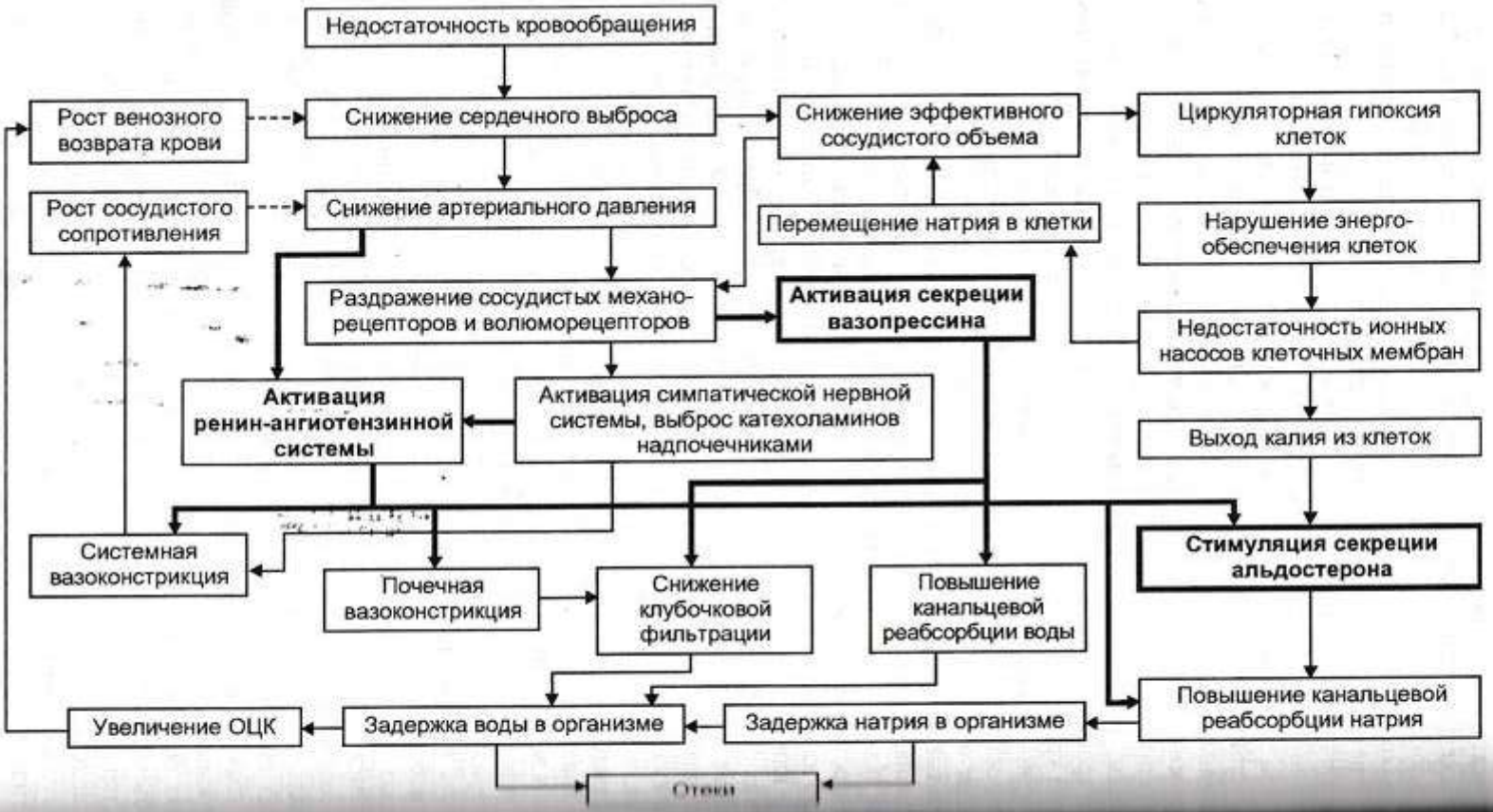
Специфические процессы компенсации. *Эндокринные ком
акции при гипоксии.* Под влиянием различных видов гипокси
докринной системы, как правило, направлены на компе
лических процессов энергообеспечения. При этом имеются
различия между реакциями на острую гипоксию и хрони
ное голодание. В условиях умеренной острой гипоксии нар
ми чертами специфичности реагирования отмечаются
возрастает тропная функция гипоталамо-аденогипофизарно
личивается функциональная активность щитовидной желез
кортикоидная функция коры надпочечников и секреция
Метаболические следствия этих гормональных изменений —
неспецифической устойчивости организма путем мобилиза
ных и энергоемких ресурсов в виде глюкозы и жирных кис
процессов анаэробного гликолиза.

При продолжающемся действии умеренной гипоксии эн
пенсаторные механизмы меняются — уменьшается активац
ческой нейросекреции и продукция гормонов коры надпо
жается секреция тиреоидных гормонов, активируется эн
ция эпифиза и угнетается продукция гонадотропинов и по
Эти компенсаторные реакции являются кислородосохран
низкий уровень тиреоидных гормонов влечет за собой сни
го обмена и потребления кислорода, а угнетение функции
деятельность которых требует значительного потребления
номит кислород. В условиях продолжительной или выра
компенсаторные реакции направлены на сохранение
индивидуума в ущерб репродуктивной активности и, следо
ствования вида.

В компенсаторные реакции при гипоксии вовлекаются и островки Лангерганса поджелудочной железы, в которых при острой или умеренной хронической гипоксии активируется секреторная деятельность и альфа-, и бета-клеток. Однако активация бета-клеток очень непродолжительна и быстро сменяется угнетением их функции, что влечет за собой развитие инсулиновой недостаточности и гипергликемии. Гипергликемия при функциональной инсулиновой недостаточности является важнейшей компенсаторной реакцией при хронической гипоксии, так как инсулин действует отрицательно на устойчивость организма к гипоксии. Характерной особенностью компенсаторных реакций при длительной хронической гипоксии является низкий уровень тиреоидных и половых гормонов, высокая (за счет механизмов обратных связей) активность тиреотропной и гонадотропной функций гипофиза. Низкая секреторная активность щитовидной железы сочетается при хронической гипоксии с повышенной утилизацией тиреоидных гормонов из крови благодаря высокой потребности в них тканей, в связи с чем при хронической гипоксии отмечается большая степень тиреоидной недостаточности, чем после тиреоидэктомии. Длительная хроническая гипоксия ведет и к кортикостероидной недостаточности.

Эндокринные механизмы компенсации недостаточности кровообращения. Основной признак недостаточности кровообращения — несоответствие кровоснабжения тканей и органов их метаболическим потребностям. Состояние недостаточности кровообращения является следствием многих заболеваний, для каждого из которых имеются компенсаторные реакции, направленные на устранение или ослабление первичного дефекта. Наряду с этим, для всех патологических процессов, ведущих к недостаточности кровообращения, существуют общие компенсаторные механизмы, направленные на поддержание основных параметров, определяющих функцию кровообращения в целом — объема циркулирующей крови, минутного объема крови, артериального давления, транспорта кислорода кровью и его утилизации тканями и т. п.

Гормональные реакции компенсации сердечно-сосудистой недостаточности начинаются, как правило, вследствие рефлексов с сосудистых рефлексогенных зон, расположенных, в основном, вблизи сердца в области высокого и низкого давления крови. Уменьшение сердечного выброса и снижение артериального давления (рис. 5.7) в области дуги аорты и каротидных синусов вызывает рефлекторную активацию симпатической нервной системы, мобилизацию катехоламинов мозгового вещества надпочечников и активацию секреции ренина юкстагломерулярным аппаратом почек, то есть компенсаторные реакции, направленные на вазоконстрикцию и повышение сосудистого сопротивления, что обеспечивает поддержание уровня артериального давления. Однако такая компенсация за счет быстро мобилизуемых систем регулирования является кратковременной. Более длительный характер компенсации достигается с помощью увеличения объема циркулирующей крови. Повышенный объем циркулирующей крови в таких случаях обеспечивает прирост венозного возврата, конечно-диастолического объема и реализацию гетерометрической саморегуляции по закону Франка-Старлинга. Возрастание объема циркулирующей крови, достигающее при сердечной недостаточности 15–20%, требует формирования (хотя бы на некоторое время) положительного баланса воды и натрия, что невозможно без изменения функции почек. Последнее обусловлено как активны-


Недостаточность кровообращения
Рост венозного возврата крови
Снижение сердечного выброса
Снижение эффективного сосудистого объема
Циркуляторная гипоксия клеток
Рост сосудистого сопротивления
Снижение артериального давления
Перемещение натрия в клетки
Нарушение энерго-обеспечения клеток
Раздражение сосудистых механо-рецепторов и волюморецепторов
Активация секреции вазопрессина
Недостаточность ионных насосов клеточных мембран
Активация ренин-ангиотензинной системы
Активация симпатической нервной системы, выброс катехоламинов надпочечниками
Выход калия из клеток
Системная вазоконстрикция
Почечная вазоконстрикция
Снижение клубочковой фильтрации
Повышение канальцевой реабсорбции воды
Стимуляция секреции альдостерона
Увеличение ОЦК
Задержка воды в организме
Задержка натрия в организме
Повышение канальцевой реабсорбции натрия
Отеки

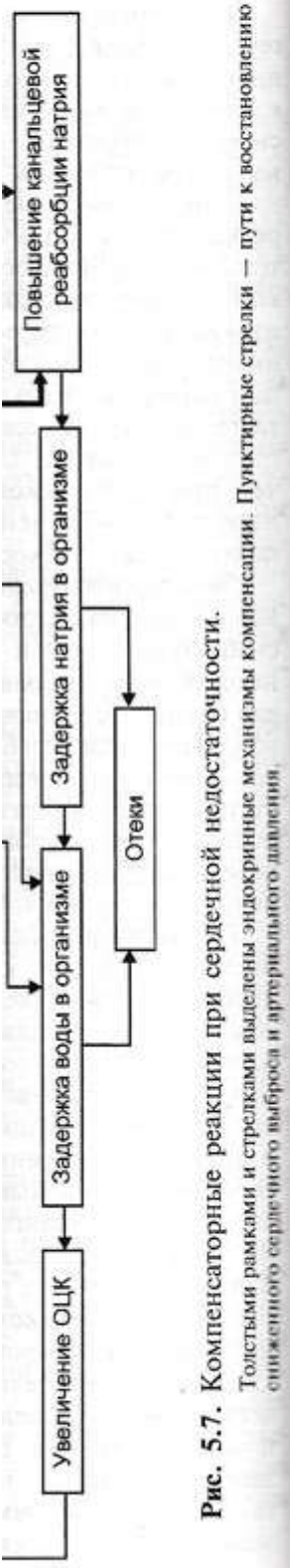


Рис. 5.7. Компенсаторные реакции при сердечной недостаточности.
Толстыми рамками и стрелками выделены эндокринные механизмы компенсации. Пунктирные стрелки — пути к восстановлению сниженного сердечного выброса и артериального давления.

ми нейрогуморальными механизмами, так и пассивными, собственно внутрипочечными изменениями. В активных механизмах изменения почечных функций ведущую роль играют гормоны. Возникающая под влиянием катехоламинов и симпатической стимуляции вазоконстрикция артериол клубочка способствует увеличению секреции ренина, которое связано также с прямым стимулирующим влиянием катехоламинов и симпатических нервов на юкстагломерулярный аппарат. Избыточная секреция ренина и соответственно образование ангиотензина-II ведет не только к прямой активации реабсорбции натрия в канальцах почек, но и стимулирует секрецию альдостерона корой надпочечников, способствующего длительному натрийзадерживающему эффекту. Повышенное образование ангиотензина-II усиливает также реабсорбцию воды в почечных канальцах, активирует симпатическую нервную систему и повышает эффективность симпатических синапсов, оказывает прямое положительное инотропное влияние на миокард.

Важную роль в формировании положительного водного баланса при сердечной недостаточности играет вазопрессин. Хотя прирост почечной реабсорбции воды обусловлен при этом, главным образом, ее пассивным транспортом за натрием, у больных с недостаточностью кровообращения отмечаются повышенные концентрации вазопрессина в крови наряду с ослаблением способности почек к разведению мочи. Это свидетельствует в пользу роли вазопрессина в ретенции воды.

Активация секреции вазопрессина связана, в основном, не с осмотическим стимулом, а, главным образом, с ангиорецепторным антидиуретическим рефлексом с рецепторов сосудов как области низкого давления (крупные вены, предсердия), так и высокого давления (синокаротидная зона). В случаях избыточной секреции вазопрессина при недостаточности кровообращения имеет место гипонатриемия разведения, которая активирует натрийзадерживающие механизмы. При сердечной недостаточности, сопровождающейся нарушениями функции печени в связи с расстройством кровообращения, прирост уровня вазопрессина в крови может быть также связан с ослаблением деградации гормона в гепатоцитах. При недостаточности кровообращения имеется постоянная тенденция к сокращению эффективного сосудистого объема. В этих условиях вазопрессин обеспечивает поддержание артериального давления и за счет прямого вазоконстрикторного эффекта, в частности, повышая тонус сосудов чревной области, увеличивая тем самым центральный объем крови и величину венозного возврата к сердцу.

В физиологических условиях увеличение объема циркулирующей крови и венозного возврата к сердцу, равно как и увеличение концентрации натрия в крови, вызывает стимуляцию секреции атриопептида — мощного антиальдостеронового, натрийуритического и вазодилатирующего гормона. В условиях сердечной недостаточности этот физиологический механизм регуляции не срабатывает, как полагают, в результате нарушения предсердной волюмо- и натрио-рецепции и секреции пептида, сочетающихся с резкой активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Компенсаторная вазоконстрикция и увеличение сосудистого сопротивления, наряду с уменьшением минутного объема крови, при сердечной недостаточности вызывают снижение кровоснабжения тканей и циркуляторную гипоксию. Следствием последней является не только выброс в кровоток депонированных эритроцитов, но и повышение образования эритропо-

этинов в почках. Это увеличивает эритропоэз и способствует как приросту объема циркулирующей крови, так и транспорту кислорода в результате повышения кислородной емкости крови.

Как правило, недостаточность кровообращения, особенно хроническая и выраженная (II или III степени), сопровождается относительной недостаточностью глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Это связано с усиленной мобилизацией глюкокортикоидов как адаптивных гормонов в начальные стадии недостаточности и последующим истощением коры надпочечников. Нарушение функции печени при недостаточности кровообращения, как правило застойно-гипоксической природы, ведет к ослаблению метаболизма в печени глюкокортикоидов, увеличению их уровня в крови и подавлению секреции кортикотропина по механизму обратной связи. Уменьшение разрушения в печени альдостерона не снижает, однако, его продукции, и уровень этого основного натрийзадерживающего гормона в крови растет.

Повышение конечно-диастолического давления крови в желудочках сердца и, соответственно, систолического давления в предсердиях, рост периферического венозного давления наряду с увеличивающимся из-за описанных выше гормональных реакций объемом плазмы крови ведут к тому, что гидростатическое давление в капиллярах начинает превышать онкотическое давление белков крови, вызывая выход воды из крови в интерстициальное пространство. Этому же способствует повышение в результате гипоксии проницаемости капиллярных стенок, ведущее к выходу в интерстициальное пространство белка. Повышающаяся под влиянием альдостерона в плазме крови концентрация натрия и перемещение катиона в интерстициальное пространство при сердечной недостаточности способствуют выходу воды из крови в ткани и формированию отеков. Прогрессирование гипоксии печени в условиях портальных застоя и гипертензии ведет к развитию цирротических изменений ткани печени. Последнее сопровождается ослаблением синтеза альбуминов и постепенным снижением их концентрации в крови. Нарушения почечного кровообращения способствуют альбуминурии. Следствием гипоальбуминемии является гипоонкия, усиливающая отечный синдром, возникают асцит, гидроторакс и гидроперикард. Таким образом, наиболее ранним и самым стойким признаком сердечной недостаточности является увеличение объема внеклеточного водного пространства, обусловленное перестройкой гормональной регуляции водно-солевого обмена. Внеклеточную гипергидратацию можно рассматривать и как компенсаторную реакцию, поскольку рост гидростатического давления тканевой жидкости при отеках сдавливает кровеносные сосуды и компенсирует сниженное их заполнение, способствует перераспределению кровотока, улучшению кровоснабжения жизненно важных органов — головного мозга, сердца, почек.

Гормональные механизмы компенсации недостаточности кровообращения в условиях шока практически имеют аналогичную направленность, однако на первый план при этом выступают явления генерализованной вазоконстрикции, централизации кровообращения под влиянием симпатической активации и катехоламинов. Это ведет к патологическому депонированию крови в сосудах микроциркуляции, гиповолемии и гипоксии. Возникающая, как следствие, острая почечная недостаточность с олигурией способствует задержке жидкости, а резкая активация ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы и секреции вазопрессина лишь усугубляют нарушения микроциркуляции и гипоксию.

Эндокринные компенсаторные механизмы при артериальной гипертензии. Эндокринная система играет существенную роль в генезе артериальных гипертензивных состояний, в одних случаях вовлекаясь в генез гипертензивного процесса вторично, в других — первичные нарушения эндокринной деятельности являются причиной формирования артериальной гипертензии. Последние, или так называемые гипертензии эндокринного генеза, встречаются весьма часто и могут формироваться при избыточной продукции гормонов коры и мозгового вещества надпочечников, гиперфункции аденогипофиза, тиреоидной гиперфункции, патологии половых желез. Большая группа заболеваний почек сопровождается артериальной гипертензией, в генезе которой ведущую или существенную роль играет активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Сформулировано представление о том, что артериальная гипертензия — есть компенсация недостаточного кровоснабжения органов, вызываемая метаболическими механизмами ауторегуляции кровоснабжения. Эта концепция, получившая название *«метаболическая теория компенсаторного генеза артериальной гипертензии»*, может быть признана по отношению, например, к вазоренальной гипертензии, возникающей при нарушениях почечных артериальных сосудов. Вместе с тем, многие ткани и органы, прежде всего почки, обладают гуморальными противогипертензивными факторами, способными компенсировать гипертензивные стимулы. Активация этих противогипертензивных гуморальных факторов препятствует формированию гипертензии, а их недостаточность может быть даже причиной развития гипертензивного состояния.

Антигипертензивные гуморальные факторы почек представлены несколькими соединениями, образующимися в основном инерстициальными клетками мозгового вещества: 1) простагландинами — PGA, PGE, PGD, PGI; 2) алкиловыми эфирами фосфатидилхолина (активирующий тромбоциты фактор); 3) нейтральным липидом мозгового вещества, а также образующимися в корковом веществе кининами. Синтез этих веществ, как правило, усиливается при артериальной гипертензии или под влиянием гипертензивных стимулов по механизму обратной связи. При нарушении функции интерстициальных клеток и соответственно продукции антигипертензивных веществ возникает или усиливается гипертензивное состояние. Активация синтеза почечных простагландинов происходит при артериальной гипертензии, после ишемизации почки, под влиянием норадреналина, вазопрессина, ангиотензина-II, почечных кининов и стимуляции почечных симпатических нервов. Противогипертензивное действие простагландинов заключается как в вазодилатирующем эффекте, так и в стимуляции почечной экскреции натрия и воды. Большая часть поступающих в кровь простагландинов разрушается в легких, поэтому в артериальные сосуды не попадает, за исключением PGI_2, почти не деградирующего в малом круге и обладающего мощным системным вазодилатирующим эффектом. Другие простагландины преимущественно оказывают внутрипочечное действие. Важное значение для противогипертензивного действия имеет торможение синаптической передачи в адренергических синапсах под влиянием PGE. Наличием обратной связи между простагландинами и ренин-ангиотензин-альдостероновой сис-

темой обусловлен стимулирующий эффект простагландинов на синтез ренина в юкстагломерулярном аппарате почек.

Алкиловые эфиры фосфатидилхолина и нейтральный липид мозгового вещества почек, в отличие от большинства простагландинов, оказывают, в основном, системное вазодилатирующее действие и являются поэтому основными гемодинамическими антигипертензивными факторами почек. Кининовая система почек проявляет антигипертензивное действие как за счет системного вазодилатирующего эффекта, так и, в большей мере, благодаря внутрипочечной вазодилатации, повышению почечного кровотока, диуретическому и натрийуретическому эффектам.

Одним из важнейших регуляторов артериального давления является окись азота, образуемая клетками эндотелия и ранее описываемая как эндотелиальный расслабляющий фактор. Антигипертензивную роль этого соединения демонстрирует наблюдение, что при поступлении в организм ингибиторов синтеза окиси азота артериальное давление повышается сильнее, чем от активации ренин-ангиотензинной системы. Активация синтеза окиси азота происходит под влиянием многих медиаторов и гормонов, а также при растяжении сосудистой стенки повышенным давлением (саморегуляция).

В общем развитие гипертензивного состояния определяется соотношением гипертензивных и антигипертензивных гуморальных регуляторов, в том числе почечного происхождения.

Эндокринная система и иммунитет. Развертывание иммунного ответа организма на антиген находится в четкой зависимости от функционального состояния эндокринной системы. Среди гормонов, существенно влияющих на реакции иммунитета, на первом месте стоят глюкокортикоиды надпочечников. Их физиологические концентрации, в том числе и повышенные при умеренном стрессе, обладают активирующим эффектом как на вызванную антигеном, так и на спонтанную продукцию иммуноглобулинов. Это связано, прежде всего, с подавлением глюкокортикоидами Т-супрессорных клеток, обладающих высокой чувствительностью к этим гормонам, а также с активацией хелперных функций. Вместе с тем, высокие дозы глюкокортикоидов, как правило фармакологические, подавляют иммунитет за счет угнетения активности макрофагов, фагоцитоза ими антигена, продукции интерлейкинов, угнетения их «антигенпредставляющей» функции. Введение экзогенных фармакологических доз глюкокортикоидов в организм подавляет пролиферацию практически всех популяций иммунокомпетентных клеток и, соответственно, тормозит гуморальный и клеточный иммунные ответы. Очень высокой чувствительностью к глюкокортикоидам обладают лимфоциты, особенно тимуса. Однако разные популяции лимфоцитов имеют неодинаковую чувствительность к этим гормонам, и даже при экзогенном введении больших доз глюкокортикоидов часть лимфоидных клеток (в костном мозге до 80%) резистентны к угнетающему действию гормонов. Наиболее выражен подавляющий эффект глюкокортикоидных гормонов на ранние этапы развития иммунных реакций.

Стимулирующим влиянием на иммунный ответ организма обладают тиреоидные гормоны. Это влияние проявляется преимущественно в физиологических дозировках и заключается в стимуляции процессов дифференцировки Т- и В-клеток, увеличении числа антиген-образующих клеток и активации цитотоксических функций лимфоцитов, повышении фагоцитар-

ной активности макрофагов и усилении кооперации клеток в иммунном ответе. Активация секреции тиреоидных гормонов при физиологическом стрессе способствует более быстрой и интенсивной реализации иммунных реакций, тогда как дефицит или выраженный избыток тиреоидных гормонов резко нарушает иммунологическую реактивность, преимущественно за счет нарушений метаболизма белка и энергообеспечения процессов иммунитета. Тиреоидная недостаточность ведет к глубоким нарушениям функций иммунокомпетентных клеток, при этом наиболее значительно падает способность к антителогенезу и гуморальному иммунному ответу.

Определенным, как правило угнетающим, влиянием на иммунокомпетентные клетки обладает и паратирин, рецепторы которого обнаружены на всех популяциях лимфоидных клеток. Происходящее под влиянием антигенной индукции усиление митотической активности клеток в костном мозге сопровождается гиперкальциемией. В то же время дефицит паратирина ведет к гипоплазии костного мозга, инволюции тимуса и нарушениям иммунных процессов. При этом страдает и функция макрофагов, главным образом, по переработке фагоцитированного антигена и реализации «представляющей» функции, что нарушает кооперацию клеток в иммунном ответе. Кальцитонин в физиологических концентрациях способен вызывать активацию функций иммунокомпетентных клеток. Очевидно, что паратирин и кальцитонин, являющиеся кальций-регулирующими гормонами, меняют иммунную активность клеток за счет сдвигов транспорта кальция, играющего в клетках важнейшую роль вторичного посредника регуляторных влияний.

Находящиеся в покое иммунные клетки, как правило, лишены рецепторов к инсулину, и лишь после антигенной стимуляции на мембране иммунокомпетентных клеток появляются специфические рецепторы к этому гормону. Инсулин необходим для пролиферации и дифференцировки иммунных клеток, поддерживает лимфоциты в состоянии постоянной готовности к ответу на антигенные стимулы. Дефицит инсулина способствует нарушению иммунологической реактивности, вызывает состояние *«метаболической иммунодепрессии»*, обусловленное, прежде всего, нарушениями обмена веществ в организме. Страдают при дефиците инсулина и Т-, и В-клеточные системы, однако нарушения клеточного иммунитета проявляются, как правило, сильнее из-за более выраженных расстройств пролиферации, ведущих к количественному дефициту иммунокомпетентных клеток.

Стимулирующим эффектом обладает соматотропин. Это действие гормона, равно как и других ростовых факторов, например, инсулиноподобных факторов роста, проявляется в активации как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, главным образом благодаря стимуляции пролиферативных процессов и дифференцировки клеток в органах иммунитета.

Корригирующим влиянием на иммунологические процессы обладают и гормоны половых желез, а также хорионический гонадотропин.

Таким образом, гормональные влияния на механизмы иммунитета определяются различиями в чувствительности разных популяций иммунокомпетентных клеток, наличием или отсутствием антигенной стимуляции, стадией формирования иммунного ответа, метаболической ситуацией в организме и межгормональными взаимоотношениями на уровне эффектора — иммунокомпетентной клетки. Как правило, Т-зависимые иммунные процессы более чувствительны к действию гормонов.

Глава 6. Компенсаторные реакции системы крови

Компенсаторные реакции каждой из линий кроветворной ткани — эритроидной, гранулоцитарной, мегакариоцитарной и др. — формируются на специфические для этих линий раздражители (гипоксии — для эритроидной линии, микробных инфекций — для гранулоцитарной, потребление тромбоцитов (например, при формировании тромба) активирует тромбоцитопоэз и т. д.). Их ответ определяет устойчивость организма человека к гипоксии, инфекции, травме и т. д. Гемопоэтические клетки несут на мембране рецепторы и высокочувствительные участки, взаимодействующие с разными лигандами — гормонами, биологически активными веществами эндогенного и экзогенного происхождения, ксенобиотиками, что делает возможным формирование «стандартных» неспецифических реакций крови в ответ на неспецифические раздражители, действующие на организм человека и стимулирующие появление различных биологически активных соединений в крови. Неспецифические реакции системы крови также повышают устойчивость организма к неблагоприятным и патогенным условиям окружающей среды.

6.1. Специфические реакции крови на раздражитель

Компенсаторный эритропоэз. Специфическим раздражителем, активирующим эритропоэз, вызывающим *«стресс эритропоэза»*, является гипоксия. Под термином «стресс эритропоэза» понимают продукцию эритроцитов при стимулированном эритропоэзе. Костный мозг человека может увеличивать воспроизводство эритроцитов во время эритропоэтического стресса, вызванного, например, хронической гемолитической болезнью, в 7–8 раз по сравнению с физиологическими значениями. У больных с гемохроматозом после кровопусканий, производившихся с лечебной целью, отмечено 6-кратное увеличение продукции эритроцитов, сохранявшееся в течение 3 месяцев.

Эритропоэтический стресс возникает в ответ на разную форму гипоксии (гипоксическую — при подъеме на высоту, гемическую — при кровопотере или гемолизе эритроцитов и др.), когда кислородная емкость крови оказывается неадекватно меньшей потребности тканей в кислороде. Этот дефицит кислородной емкости крови может быть устранен только усилением синтеза гемоглобина или возросшим сродством к кислороду эритроцитов.

В основе увеличения кислородной емкости крови лежат следующие процессы:

— *усиливается образование эритропоэтина в почках и макрофагах* (таблица 6.1.), стимуляция им эритропоэза за счет активации пролиферации и дифференциации *колониеобразующей* клетки — *гранулоцитарно-мегакариоцитарно-*

мегакариоцитарно-эритроцитарной (КОК-ГММЭ)*, КОКэритроцитарно-мегакариоцитарной, БОЕэритроцитарной, КОКэритроцитарной (рис. 6.1), проэритробластов и эритробластов;

— *в костном мозге увеличивается количество уже коммитированных стволовых клеток* — БОЕ-Э, КОК-Э, входящих в клеточный цикл (например, к третьим суткам после острой кровопотери содержание БОЕ-Э увеличивается в костном мозге на 50–70%, а КОК-Э — в несколько раз);

— *укорачивается время интермитотического периода* (время от митоза до митоза) как в этих клетках, так и уже синтезирующих гемоглобин (от проэритробласта до полихроматофильного нормобласта второго порядка) (например, у человека после острой кровопотери вдвое возрастает скорость пролиферации эритробластов);

— *возрастает амплификация*, т. е. увеличивается количество образующихся эритроидных клеток из каждой коммитированной клетки-предшественницы. Например, в физиологических условиях из одного проэритробласта, дифференцировавшегося из КОК-Э, образуется от 16 до 32 оксифильных нормобластов вследствие 4–5 последовательных удвоений («Основы физиологии человека», т. 1, гл. 6). При эритропоэтическом же стрессе из КОК-Э может формироваться от 32 до 64 и даже 128 нормобластов, вследствие 5–6–7 удвоений;

— одновременно с возрастанием амплификации в эритроидной ткани имеет место и феномен *«перескока»* терминального деления, т. е. преждевременного прекращения митотической активности клетки, когда эритробласт, не использовав свой митотический потенциал, останавливает синтез ДНК и дифференцируется до эритроцита. Например, на стадии полихроматофильного эритробласта клетка не вступает в митоз, продолжает синтез гемоглобина. Далее она освобождается от ядра и превращается в макроретикулоцит, содержащий, благодаря ускоренному синтезу гемоглобина, последний в больших количествах, чем нормоцит. Появление макроретикулоцита в крови объясняет возникновение анизоцитоза при эритропоэтическом стрессе;

— *укорачивается время выхода ретикулоцитов из костного мозга в кровь*, что имеет следствием ретикулоцитоз, увеличение содержания в крови незрелых форм ретикулоцитов, выравнивание, как 1:1 соотношения «ретикулоциты костного мозга/ретикулоциты периферической крови» (в норме оно равно 2,0–2,5). Это связано с увеличением числа открытых пор костно-мозговых синусов и уменьшением «липкости» мембраны ретикулоцитов («Основы физиологии человека», т. 1, гл. 6).

Помимо указанных изменений в эритропоэзе после кровопотери, гипоксической гипоксии, повышенную скорость отдачи кислорода кровью обеспечивают возрастающее содержание 2, 3- *дифосфоглицерата* (ДФГ) в эритроцитах и синтез гемоглобина с измененными функциональными свойствами. Так, после острой кровопотери изменяются функциональные свойства гемоглобина — увеличивается время его щелочной денатурации, т. е. увеличивается фракция гемоглобина, обладающая повышенной устойчивостью к

* Пояснения сокращений приведены в схеме кроветворения (рис. 6.1 и табл. 6.1).

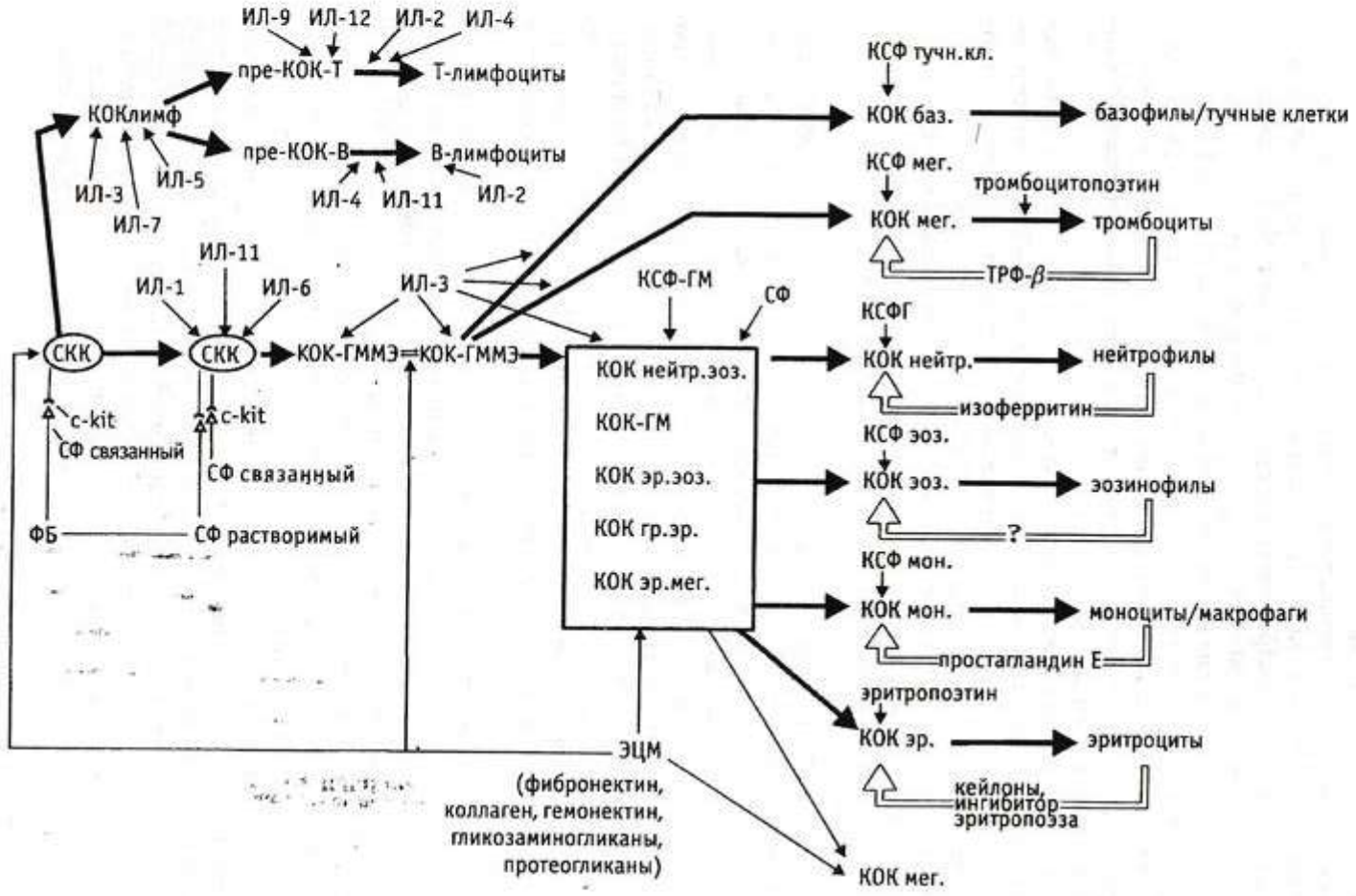


Рис. 6.1. Регуляция формирования кроветворных клеток. (Пояснение к рисунку на стр. 157).

Обозначения: СКК — стволовая кроветворная клетка;

КОК-лимф. — колониеобразующая клетка лимфоцитарная;

пре-КОК-Т — колониеобразующая клетка-предшественница Т-клеток;

пре-КОК-В — колониеобразующая клетка-предшественница В-клеток;

КОК-ГММЭ — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная;

КОК нейтр. эоз. — колониеобразующая клетка нейтрофильно-эозинофильная;

КОК-ГМ — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-моноцитарная;

КОК эр. эоз. — колониеобразующая клетка эритроцитарно-эозинофильная;

КОК гр. эр. — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-эритроцитарная;

КОК эр. мег. — колониеобразующая клетка эритроцитарно-мегакариоцитарная;

КОК баз. — колониеобразующая клетка базофильная (тучноклеточная);

КОК мег. — колониеобразующая клетка мегакариоцитарная;

КОК нейтр. — колониеобразующая клетка нейтрофильная;

КОК эоз. — колониеобразующая клетка эозинофильная;

КОК мон. — колониеобразующая клетка моноцитарная;

КОК эр. — колониеобразующая клетка эритроцитарная;

ФБ — фибробласт;

СФ — стальной фактор, его связанная и растворимая фракции синтезируются фибробластом;

C-kit — рецептор стального фактора на мембране стволовой кроветворной клетки, контролируемый C-kit геном (взаимодействие СКК со связанной фракцией СФ делает ее чувствительной к действию растворимой фракции СФ, ИЛ-1 и ИЛ-6, вызывающих ее дифференциацию в КОК-ГММЭ);

ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс;

ИЛ-1 — интерлейкин-1;

ИЛ-3 — интерлейкин-3;

ИЛ-4 — интерлейкин-4;

ИЛ-5 — интерлейкин-5;

ИЛ-7 — интерлейкин-7;

ИЛ-11 — интерлейкин-11;

КСФ-ГМ — колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный;

КСФ мег. — колониестимулирующий фактор мегакариоцитарный;

КСФГ — колониестимулирующий фактор гранулоцитарный;

КСФ эоз. — колониестимулирующий фактор эозинофильный;

КСФ мон. — колониестимулирующий фактор моноцитарный;

△—┘ — регуляция на основе отрицательной обратной связи (направление угнетающего эффекта);

ТРФ-β — трансформирующий рост фактор-β, секрет α-гранул тромбоцитов;

→ — направление дифференциации клеток;

→ — регулирующие влияния цитокинов.

Таблица 6.1

Регулирующие гемопоэз и функции клеток крови цитокины.

Цитокины (гемопоэтические гормоны) Название и синонимы	Секретирующие цитокин клетки	Стимул, усиливающий продукцию цитокина	Клетки-мишени, основные эффекты цитокина	Цитокин-синергист	М. м. цитокина (кд)	К-во аминокислотных последовательностей	Хромосомная локализация
1	2	3	4	5	6	7	8
Интерлейкин-3 — ИЛ-3 (мульти-КСФ, гемопоэтин-2)	Т-клетки, спленоциты, миело-моноцитарные лейкемические клетки	ИЛ-2, ИЛ-1, антигены, форболовые эстеразы	КОК-ГММЭ, бипотентные КОК, КОК-мег (усиление деления и дифференциации). Активирует зрелые эозинофилы и макрофаги	ИЛ-4, ИЛ-6	14–28	133–140	5_{q23-31}
Колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный — КСФ-ГМ, ($КСФ-_{\alpha}$, КСФ-2)	Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки	Иммунопоэз, воспалительный фагоцитоз, ИЛ-1, ИЛ-2, $ОНФ-_{\alpha}$, антигены, форболовые эстеразы, эндотоксин	КОК-ГМ, БОЕ-Э (КОК-Эмег), КОК-мег. Активирует функции зрелых нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, макрофагов, клеток Лангерганса, уменьшает количество холестерина в крови	ИЛ-4, ИЛ-6	14, 22, 35	127	5_{q21-32}
КСФ — гранулоцитарный КСФ-Г ($КСФ-Г-_{\beta}$)	Эндотелиальные клетки, фибробласты, моноциты-макрофаги, нейтрофилы	ИЛ-1, $ОНФ-_{\alpha}$, $интерферон-_{\gamma}$, КСФ-ГМ	КОК-Г. Активирует нейтрофилы и макрофаги		18–22 19	174–177	$17_{q11-q22}$
КСФ-моноцитарный — КСФ-М (КСФ-1)	Эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы	ИЛ-1, $ОНФ-_{\alpha}$, $интерферон-_{\gamma}$, КСФ-ГМ, приклеивание к фибронектину	КОК-М. Активирует функции моноцитов-макрофагов Стимулирует продукцию КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИЛ-1, ИЛ-3, ОНФ макрофагами, Т-клетками и		36-90	256, 435, 554	$5_{q33.1}$

КСФ-1 (КСФ-Г-β)	фибробласты, моноциты-макрофаги, нейтрофилы	КСФ-ГМ					

1	2	3	4	5	6	7	8
КСФ моноцитарный — КСФ-М (КСФ-1)	Эндотелиальные клетки, моноциты, макрофаги, нейтрофилы, фибробласты	ИЛ-1, ОНФ$_{\alpha}$, интерферон$_{\gamma}$, КСФ-ГМ, приклеивание к фибронектину экстрацеллюлярного матрикса	КОК-М. Активирует функции моноцитов-макрофагов Стимулирует продукцию КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИЛ-1, ИЛ-3, ОНФ макрофагами, Т-клетками и эндотелием		36–90	236, 413, 334	5$_{q31}$
Эритропоэтин	Перитубулярные клетки почек, макрофаги печени и костного мозга	Гипоксия, содержание гемоглобина ниже 10,5–11 г/дл	Пролиферация и дифференциация БОЕ-Э (КОК-Эмег), КОК-Э, проэритробластов, эритробластов, созревание ретикулоцитов, уменьшает апоптоз КОЕ-Э и эритробластов		34–39	164–165	7$_{q11-22}$
КСФ-мегакариоцитарный — КСФ-мег	Обнаруживается в плазме и моче людей	Уменьщение мегакариоцитов в костном мозге	КОК-мег, БОЕ-мег	ИЛ-3, эритропоэтин, КСФ-ГМ	15–46 28–35		
Тромбоцитопоэтин	Обнаружен в плазме людей	Тромбоцитопения	Регуляция немитотической фазы созревания мегакариоцитов		72,9	332	3$_{q27-28}$
Интерлейкин-1-$_{\alpha}$ — ИЛ-1$_{\alpha}$ (гемопоэтин-1)	Макрофаги, гранулоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты	КСФ-ГМ, КСФ-М, приклеивание к коллагену матрикса	Пре-КОК-S, КОК-S. Стимулирует продукцию КСФ-ГМ, КСФ-Г фибробластами и эндотелиальными клетками, «острофазных» белков печенью. Индуцирует дыхательный «взрыв» в нейтрофилах и макрофагах. Активирует естественные Т-клетки-киллеры	ИЛ-3, ОНФ$_{\alpha}$ и $_{\beta}$, интерферон	31–17	269, 152	2$_{q14}$
Интерлейкин-1$_{\beta}$ — ИЛ-1$_{\beta}$	Те же источники, что и для ИЛ-1$_{\alpha}$				31–17	269, 152	2$_{q14}$

1	2	3	4	5	6	7	8
ИЛ-2 (фактор роста Т-клеток)	Т-хелперы	ИЛ-1, антигены	Т-клетки. Активирует В-лимфоциты, естественные клетки-киллеры, активируемые лимфолейкином клетки-киллеры. Фактор роста и дифференциации Т-лимфоцитов		15–17		4_p
ИЛ-4 (фактор стимуляции В-клеток, фактор роста Т-клеток)	КОК, тучные клетки, активированные Т-клетки, В-клетки	ИЛ-3	Пре-В-клетки, КОК-тучноклеточная, КОК-ГМ, КОК-мег, КОК-эоз. Стимулирует синтез lg G, экспрессию антигенов HLA-DR, Т-лимфоциты		15–20	129	5_q
ИЛ-5 (В-клеток фактор роста, КСФ-эоз)	Т-клетки	Фитогемагглютинин, форболовые эстеразы, антигены, ИЛ-1	В-клетки, КОК-эоз, эозинофилы		12–18, 20	134, 123	5_{q31}
ИЛ-6 (интерферон β_2, В-клетки стимулирующий фактор-2)	Фибробласты, нейтрофилы, моноциты-макрофаги, КОК, Т-клетки, плазмоциты при плазматической болезни, мегакариоциты	ИЛ-1, ОНФ-α, КСФ-ГМ, ИЛ-3	КОК-S, КОК-ГММЭ, бластные клеточные колонии. Стимулирует образование антител В-клетками, увеличивает содержание тромбоцитов в крови, активирует синтез белков «острой фазы» в печени. Эндогенный пироген Стимулирует секрецию кортикостероидов при воспалении	ИЛ-3	24–26	212	7_{p21}
ИЛ-7	Гемопоэтические стромальные клетки, Т-лимфоциты	Липополисахарид	Предшественники В-клеток Стимуляция пролиферации В-клеток, костимуляция пролиферации Т-клеток		17–25		8_{q12-13}

1	2	3	4	5	6	7	8
ИЛ-8 (хемотаксический фактор нейтрофилов/ нейтрофилы активирующий	Моноциты/макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты	ИЛ-1, ОНФ, липополисахарид	Усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов в очаг воспаления или к регенерирующей ткани Активирует нейтрофилы с высвобождением ими медиаторов воспаления. Относится к группе цитокинов (ОНФ$_\alpha$ и $_\beta$, интерфероны α,		6–8		

ИЛ-7	Гемопоэтические стромальные клетки, Т-лимфоциты	Липополисахарид	Предшественники В-клеток. Стимуляция пролиферации В-клеток, костимуляция пролиферации Т-клеток				

1	2	3	4	5	6	7	8
ИЛ-8 (хемотаксический фактор нейтрофилов/ нейтрофилы активирующий белок; моноцитарный хемотаксический фактор нейтрофилов)	Моноциты/макрофаги, эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты	ИЛ-1, ОНФ, липополисахарид	Усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов в очаг воспаления или к регенерирующей ткани. Активирует нейтрофилы с высвобождением ими медиаторов воспаления. Относится к группе цитокинов (ОНФ$_\alpha$ и $_\beta$, интерфероны $_\alpha$, $_\beta$ и $_\gamma$, Н-субъединица ферритина, лактоферрин, трансформирующий рост фактор-$_\beta$, воспалительный макрофагальный белок-1), угнетающих пролиферацию СКК и коммитированных КОК. Угнетает пролиферацию КОК-ГММЭ, КОК-ГМ и БОЕ-Э		6–8		
ИЛ-9 (фактор роста Т-клеток, p^{40})	Стимулированные Т-лимфоциты человека	Митогены (лектины)	Стимулирует в присутствии эритропоэтина пролиферацию БОЕ-Э, созревание КОК-ГММЭ и КОК миелоидных из эмбриональной ткани, стимулирует пролиферацию Т-клеток		30–40	144	5_q
ИЛ-10 (фактор, угнетающий синтез цитокинов)	Т-клетки	Антигены, антиген-представляющие клетки	Угнетают синтез интерферона-$_\gamma$ и КСФ-ГМ клетками человека, стимулированными форболовыми эстеразами. В комбинации с ИЛ-7 или ИЛ-2+ИЛ-4 стимулирует рост Т-клеток и тимоцитов		18	178	
ИЛ-11	Фибробласты эмбриона легкого человека; стромальные клетки костного мозга	Форболовые эстеразы, ионофоры кальция, ИЛ-1	Вместе с ИЛ-1, ИЛ-6 и фактором стволовой клетки усиливает пролиферацию пре-КОК-ГММЭ; вместе с ИЛ-3 и эритропоэтином усиливает формирование КОК-ГММЭ, КОК-ГМ, БОЕ-эр. и БОЕ-мег. Усиливает мегакариопоэз		23	199	19_{q13}

1	2	3	4	5	6	7	8
ИЛ-12 (фактор, стимулирующий естественные клетки-киллеры, фактор созревания цитотоксичных лимфоцитов)	В-лимфобластоидная линия клеток человека	Форбэловые эстеразы, ионофоры кальция	Стимулирует пролиферацию Т-клеток независимо от ИЛ-2. Индуцирует воспроизводство интерферона-γ, Т-клетками и естественными киллерами, активирует цитотоксичность лимфоцитов		70		
Фактор стволовой клетки (кй-лиганд, фактор роста тучных клеток, стальной фактор)	Фибробласты, клетки стромы костного мозга, клетки печени		Вместе с ИЛ-3 и ИЛ-1$_\alpha$ стимулирует рост пре-КОК-ГММЭ; синергист ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-3, КСФ-ГМ, КСФ-Г, эритропоэтина, благодаря чему стимулирует рост миелоидных, эритроидных КОК; стимулирует рост тучных клеток		20–35, 18	248	4
Опухольнекротизирующий фактор-α — ОНФ-$_\alpha$ (кахектин)	Моноциты-макрофаги, Т-лимфоциты, гранулоциты, эндотелиальные клетки, фибробласты	Бактериальный эндотоксин, фрагмент С5а комплемента, ИЛ-1, вирусы, форбэловые эстеразы	ОНФ α и β угнетают пролиферацию КОК. Активирует естественные Т-клетки-киллеры и противопаразитарную активность эозинофилов. Стимулирует образование экстрацеллюлярного матрикса	ИЛ-1	17		6_{p23}
ОНФ-β (лимфотоксин)	Т-клетки, В-лимфоциты		Вместе с интерфероном-γ оказывает сильный цитолитический и цитостатический эффекты на опухолевые и инфицированные клетки. ОНФ$_\alpha$ и β индуцируют синтез цитокинов моноцитами и мезенхимальными клетками. Активируют синтез «острофазных» белков в печени	Интерферон-γ вместе с ОНФ$_\alpha$ и β угнетает рост КОК	18		6_{p23}

действию щелоче
на важно для реа
подкислении рас
и обеспечивающе
репаде парциальн

При эритропо
железа — его тра
острой постгемор
содержание транс
феррином) пони
увеличено содерж
зультате резко по
щитов после остр
(ОЦК), сопровож
железа, поэтому
ции железа ядер
Всасывание неор
кровопотери рез
сти транспорта ж
рующих всасыва

Продуцируем
роретикулоциты,
тельными морфо
мальных ретикул
увеличением объ
и общего числа
дней после выхо
колитических эн
фосфофруктокин
потребления глю
поддерживает ее
сродство гемогло
ность фермента
татиона эритроц
сульфгидрильны
но-ферментатив
ется продукцией
ем в них активн
пероксидазной а
том, что возраст
крови освобожда
гемоглобина, а
окисление липи
эритроцитов, об
ность проникать
к деформируемо
ви снижает рас
сосудам и може

действию щелочей. Это функциональное изменение в молекуле гемоглобина важно для реализации щелочного эффекта Бора, обусловливающего при подкислении раствора сдвиг вправо кривой диссоциации оксигемоглобина и обеспечивающего отдачу большего количества кислорода тканям при перепаде парциального давления кислорода от 100 до 40 мм рт. ст.

При эритропоэтическом стрессе резко меняются показатели метаболизма железа — его транспорта и потребления костным мозгом. Так, у больных с острой постгеморрагической анемией по сравнению со здоровыми людьми, содержание транспортного железа сыворотки (т. е. железа, связанного с трансферрином) понижено, скорость же его транспорта повышена, значительно увеличено содержание свободного и общего трансферрина в крови и в результате резко понижен коэффициент его насыщения. Регенерация эритроцитов после острой кровопотери, равной 20% *объема циркулирующей крови* (ОЦК), сопровождается использованием в эритропоэзе более трети резерва железа, поэтому в костном мозге возрастает величина и скорость утилизации железа ядерными эритроидными клетками для синтеза гемоглобина. Всасывание неорганического железа в желудочно-кишечном тракте после кровопотери резко усиливается, что является следствием увеличения скорости транспорта железа трансферрином крови, одним из факторов, регулирующих всасывание железа из слизистой кишечного эпителия в кровь.

Продуцируемые костным мозгом в ходе эритропоэтического стресса *макроретикулоциты*, а затем образующиеся из них *макроциты*, обладают значительными морфофункциональными и биохимическими отличиями от нормальных ретикулоцитов и нормоцитов. Эти ретикулоциты характеризуются увеличением объемной плотности митохондрий, поверхности их мембраны и общего числа рибосом. В новообразованных эритроцитах в течение 1–2 дней после выхода из костного мозга сохраняется высокая активность гликолитических энзимов — гексокиназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, фосфофруктокиназы, лактатдегидрогеназы, пируваткиназы, большая скорость потребления глюкозы клеткой. Отмеченный рост энергообеспечения клетки поддерживает ее возросшие функции — способность к деформируемости, сродство гемоглобина к кислороду, длительность жизни эритроцита. Активность фермента глютатионредуктазы, участвующего в восстановлении глютатиона эритроцитов, повышена после кровопотери. Глютатион защищает сульфгидрильные группы от инактивации, повышает скорость окислительно-ферментативных реакций, а усиленная регенерация крови сопровождается продукцией эритроцитов с повышенной концентрацией и содержанием в них активных сульфгидрильных групп, липопротеинового комплекса и пероксидазной активности. Адаптивное значение этих изменений состоит в том, что возрастание содержания серосодержащих веществ (SH-веществ) в крови освобождает большее количество кислорода из одинаковых количеств гемоглобина, а повышенная пероксидазная активность снижает перекисное окисление липидов мембраны эритроцитов. Повышенная деформируемость эритроцитов, образовавшихся после кровопотери, улучшающая их способность проникать в сосуды малого диаметра связана с большей способностью к деформируемости их цитоскелета. Улучшение реологических свойств крови снижает расход энергии сердечной мышцы на продвижение крови по сосудам и может быть также отнесено к компенсаторным механизмам.

синтез цитокинов моноцитами и мезенхимальными клетками. Активируют синтез «острофазных» белков в печени

Активация эритропоэза, возникающая при физиологическом объеме эритроцитов в крови, может сопровождаться развитием *полицитемии* (эритроцитоза). Полицитемия характеризуется ростом величины гематокрита, числа эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови выше физиологических пределов. О состоянии полицитемии свидетельствует уровень гематокрита, превышающий у мужчин 53%, у женщин — 51%. Различают относительную и абсолютную полицитемию. *Относительная полицитемия* характеризуется повышенным гематокритом, нормальным *объемом циркулирующих эритроцитов* (ОЦЭ) и сниженным *объемом циркулирующей плазмы* (ОЦП). *Абсолютная полицитемия* характеризуется и увеличенным гематокритом, и увеличенным ОЦК. Относительная полицитемия развивается после значительных потерь жидкости организмом, и повышающийся гемокрит указывает на выраженность дегидратации. Относительную полицитемию могут вызвать употребление алкоголя или кофеина (следствие диуретического эффекта), диуретики, курение, вызывающее «табачную полицитемию» у значительного числа курильщиков. Она возникает как следствие диуретического эффекта никотина, понижающего ОЦП и вызывающего относительную полицитемию, так и как результат отравления курильщиков окисью углерода (CO). Образующийся карбоксигемоглобин нарушает транспорт кислорода кровью, развивается гипоксемия, а затем гипоксия. У курильщиков наряду с относительной формируется вторичная полицитемия.

Первичная полицитемия возникает вследствие дефекта стволовой кроветворной клетки, вызывающего усиленную пролиферацию эритроидных клеток-предшественниц. Так, истинная полицитемия — клональное заболевание, т. е. характеризующееся образованием клона генетически идентичных клеток от дефектной КОК-ГММЭ с необратимой пролиферацией эритроидных, гранулоцитарных и мегакариоцитарных клеток (отсюда у 60–70% больных отмечен лейкоцитоз и тромбоцитоз). В силу преобладания эритроидной пролиферации число эритроцитов достигает $9 \cdot 10^{12}$/л, содержание гемоглобина — 250 г/л, показатель гематокрита — 80%. КОКэрмег., БОЕ-Э и КОК-Э при этом заболевании отличаются повышенной чувствительностью к эритропоэтину, хотя продукция последнего возросшей эритроидной массой оказывается пониженной (механизм регуляции гормона на основе отрицательной обратной связи).

Хроническая эритремия связана, по-видимому, с дефектом эритроидных КОК, поскольку заболевание характеризуется избыточной пролиферацией лишь клеток эритроидной линии костного мозга. Продукция эритропоэтина при этой болезни также снижена.

Вторичная полицитемия представляет собой группу заболеваний, при которых повышенный ОЦЭ либо вызван пониженной оксигенацией тканей и является физиологически мотивированной компенсационной реакцией эритрона на гипоксию, либо повышенный ОЦЭ немотивирован гипоксией и связан с неадекватно высокой продукцией эритропоэтина, неадекватной потребностям организма в кислороде. Вторичная полицитемия, вызванная адекватной гипоксии возросшей продукцией эритропоэтина, может сопровождать дефицит кислорода в тканях, возникающий:

— вследствие уменьшения насыщения артериальной крови кислородом (например, при подъеме на большие высоты, болезнях легких и сердца, сопровождающихся кардио-пульмональной недостаточностью, синдроме Пи-

квика, избыточное ожирение при котором вызывает альвеолярную гиповентиляцию);

— при уменьшении способности гемоглобина переносить кислород (например, при наследственных метгемоглобинопатиях, связанных с дефицитом метгемоглобинредуктазы или приобретенных метгемоглобинопатиях, вызванных действием окислителей — сульфамидов, амилнитрита). Увеличенное содержание метгемоглобина (MHb) крови уменьшает в ней содержание кислорода, нарушает освобождение его из связи с гемоглобином, вызывая сдвиг кривой диссоциации HbO_2 влево, что приводит к кислородному голоданию тканей. Хроническое отравление CO (например, у злостных курильщиков) вызывает образование карбоксигемоглобина, уменьшает кислородную емкость крови и стимулирует увеличение ОЦЭ. Аномальные гемоглобины (Hb-Chesapeake, Hb-Rainer, Hb-Yakima) характеризуются повышенным сродством к O_2, что затрудняет нормальное освобождение O_2 из HbO_2 и вызывает гипоксию тканей;

— при тканевой гипоксии, вызванной, например, введением кобальта, влекущим за собой угнетение окислительного метаболизма в тканях почек и стимулирующим в них синтез эритропоэтина.

Вторичные полицитемии, связанные с неадекватной потребностям организма повышенной продукцией эритропоэтина, наиболее часты при опухолях почек, при гипернефрозе и кистах почек, когда продуцирующие эритропоэтин клетки почки, вероятно ишемизированные давлением тканей, образуют его в больших количествах; при кистах почек эритропоэтин может также секретироваться в кистозную жидкость; умеренный эритроцитоз наблюдается в 10% случаев у больных после пересадки почки, когда оставшаяся бывшая эритропоэтически неактивной почка начинает продуцировать эритропоэтин. Повышенная продукция эритропоэтина возникает у больного при отторжении пересаженной почки. Она возникает вследствие обструкции внутрипочечных сосудов, вызванной реакцией отторжения трансплантата, влекущей за собой гипоксию почки. Поэтому ретикулоцитоз, немотивированно возникающий у больных после трансплантации почки, есть предвестник ее возможного отторжения. Стеноз почечной артерии, вызывая локальную гипоксию почек, провоцирует также усиленную секрецию эритропоэтина и эритроцитоз. Однако это достаточно редко встречаемая форма полицитемии.

Важно подчеркнуть, что определение уровня эритропоэтина в плазме крови является важнейшим дифференциальным признаком для постановки диагноза первичной или вторичной абсолютной полицитемии. Физиологическая концентрация эритропоэтина составляет 16,2±5,5 мМЕ/мл плазмы, а при первичной полицитемии уровень эритропоэтина в плазме снижен до 9,2±5,0 мМЕ/мл у мужчин, 8,7±5,6 мМЕ/мл у женщин, при вторичной — повышен до 153,7±106,7 мМЕ/мл у мужчин и 75,7±29,8 мМЕ/мл у женщин.

Механизмы активации компенсаторного тромбоцитопоэза. Митотическая активность ранних мегакариоцитарных клеток-предшественниц (КОКмег.) направлена больше на поддержание резерва мегакариобластов и мегакариоцитов в костном мозге, чем на поддержание стабильности количества циркулирующих в крови тромбоцитов. Это положение основывается на установленной в экспериментах и наблюдениях в клинике способности гемопоэтической ткани увеличивать содержание КОКмег. после снижения их ко-

личества в костном мозге во много раз более интенсивно, чем после снижения числа тромбоцитов в крови. С другой стороны, глубокая тромбоцитопения, вызванная, например, обменным переливанием крови, бедной тромбоцитами, стимулирует нарастание диаметра и объема мегакариоцитов, продукцию ими тромбоцитов, но количество КОКмег. в костном мозге при этом не изменяется. КСФмег. не определяется в крови больных с тромбоцитопенией, вызванной потреблением кровяных пластинок, если у этих больных имеется сохраненный резерв мегакариоцитов в костном мозге, но выработка и концентрация КСФмег. в крови начинают нарастать с истощением костномозгового пула клеток мегакариоцитарной серии. Так, тромбоцитопения, сопровождающаяся у больных уменьшением количества мегакариоцитов в костном мозге (гипомегакариоцитарная тромбоцитопения), вызывает рост КСФмег. в крови. Следствием увеличения продукции КСФмег. является возрастающая интенсивность митозов КОКмег., рост количества КОКмег. в костном мозге, увеличивается количество мегакариобластов с остановившимся эндомитозом на уровне полиплоидизации, равной 8 N, из которых при последующем ускоренном созревании формируются тромбоциты большого объема.

Быстрое уменьшение числа тромбоцитов в крови стимулирует образование тромбоцитопоэтина (таблица 6.1), который весьма мощно активирует немитотическую фазу развития мегакариоцитов. Под его влиянием увеличивается размер мегакариоцитов, темп эндомитотического деления их ядер, укорачивается время созревания мегакариоцита, возрастает поступление в кровь тромбоцитов. Продукция тромбоцитов отдельным мегакариоцитом увеличивается, также, как и объем кровяных пластинок, поступающих в кровь.

Концентрация тромбоцитопоэтина в плазме резко увеличивается при усиленном потреблении тромбоцитов — при воспалении, в результате усиления их адгезивно-агрегационных свойств (например, при формировании тромбоцитарной «пробки»), при необратимой агрегации тромбоцитов в сформировавшемся тромбе. Напротив, введение дезагрегантов, блокирующих адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов и, следовательно, сохраняющее их количество в крови близким к физиологическому, способствует падению уровня тромбоцитопоэтической активности крови. Как уже указывалось выше, при стрессе тромбоцитопоэза, вызванном как повышенной продукцией КСФмег., так и тромбоцитопоэтина, возрастает образование мегалоформ тромбоцитов (т. е. кровяных пластинок, имеющих диаметр более 6 мкм). При тромбоцитарном стрессе мегалоформы могут достигать даже 20 мкм в диаметре и 90 мкм^3 в объеме вместо нормальных диаметра и объема, соответственно равных 2–5 мкм и 7 мкм^3.

Величина объема тромбоцитов существенно влияет на их коагуляционные свойства. Это связано с тем, что количество содержащихся и высвобождаемых тромбоглобулина, серотонина, АТФ из гранул тромбоцитов при их стимуляции отчетливо выше в субпопуляциях пластинок большего объема (субпопуляция тромбоцитов 4,2±0,4 мкм^3 содержит до 1,4±0,4 нмоль/10^8 АТФ, а тромбоциты объемом до 7,7±0,5 мкм^3 содержат 3,6±0,9 нмоль/10^8 АТФ). Тромбоциты большего объема отличаются и большей агрегационной способностью. Кровяные пластинки с большим средним объемом представляются, таким образом, более «гиперкоагулябильными». Тромбоцитоз с преобладанием макро- и мегалоформ тромбоцитов наблюдается, например, у

больных с инфарктом миокарда, диабетом, при опухолевых поражениях органов кроветворения (истинная полицитемия, миелофиброз, хронический миелолейкоз) и повышает склонность к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови, риск развития тромбозов. Реактивный тромбоцитоз, при котором количество тромбоцитов часто превышает 1 млн. и даже достигает нескольких миллионов в 1 мкл крови наблюдается, например, после спленэктомии. Как правило, для реактивного тромбоцитоза характерно увеличение количество кровяных пластинок малого диаметра.

Система регуляции мегакариоцитопоэза включает и гуморальные ингибиторы (рис. 6.1.). Их продуцентами являются кровяные пластинки и моноциты. Присутствие ингибитора мегакариоцитопоэза понижает уровень активности КСФмег. в крови здоровых людей и животных. Так, например, торможение мегакариоцитопоэза при приобретенной амегакариоцитарной тромбоцитопенической пурпуре объясняют действием ингибитора, секретируемого моноцитами и подавляющими рост КОКмег. Стимулирующие мегакариоцитопоэз факторы и ингибирующие его субстанции моноцитов в организме уравновешены, но отклонения во взаимодействии этих регуляторов могут привести к выраженной тромбоцитопении.

Нейтрофильный гранулоцитоз. Под гранулоцитозом понимают увеличение количества нейтрофильных лейкоцитов в крови, превышающее [illegible] мкл. Если количество этих клеток превышает 30 000 в 1 мм³, говорят о лейкемоидной реакции. Гранулоцитоз, не связанный с лейкозом, может достигать 50 000 в 1 мм³ и редко — даже 100 000 в 1 мм³. Основным отличием лейкемоидной реакции от изменений крови при лейкозе является отсутствие в ней миелоидных клеток-предшественниц и высокая концентрация щелочной фосфатазы в лейкоцитах. (Нейтрофильные лейкоциты характеризуются положительной реакцией на щелочную фосфатазу, ее количество, напротив, снижено в клетках крови при хронических миелоидных лейкозах).

Значительный резерв зрелых и созревающих гранулоцитов в костном мозге человека (он достигает $(7{,}7 \pm 1{,}2) \cdot 10^9$/кг массы тела) обеспечивает быстрое увеличение их содержания в крови при возросшей потребности в гранулоцитах в периферическом русле крови и тканях. Этот «запрос» в гранулоцитах реализуется выделяющимися в кровь из воспаленных и инфицированных тканей и воздействующими далее на костный мозг N-формил-пептидами бактериального происхождения, эндотоксином, этиохоланолом, компонентами комплемента С3а и С5а и лейкотриенами, а также КСФ-ГМ, КСФ-Г, ИЛ-8 и тромбоцит-активирующим фактором, продуцируемыми макрофагами, Т-клетками и нейтрофилами. В случае эмоционального и физического стресса выброс нейтрофилов в кровь возникает под влиянием катехоламинов и кортикостероидов. Эти соединения действуют на стенку костномозговых синусоидов, стимулируя выход лейкоцитов из костного мозга в кровь, а КСФ-ГМ и КСФ-Г начинают активировать также и пролиферацию, и дифференциацию гранулоцитарных КОК. Одновременно катехоламины и КСФ-Г стимулируют перемещение пристеночных гранулоцитов в циркулирующую кровь. Поэтому острый гранулоцитоз умеренной степени выраженности возникает благодаря высвобождению нейтрофилов из пристеночного пула в циркулирующий и вследствие перемещения костномозгового резерва гранулоцитов в кровь.

Хронический гранулоцитоз поддерживается резко возросшей продукцией гранулоцитов в костном мозге. Он наблюдается, например, при бактериальной инфекции, повреждении тканей и поддерживается резко возросшей продукцией гемопоэтических гормонов — КСФ-Г, КСФ-ГМ, ИЛ-3 макрофагами и Т-клетками. В этом случае о раздражении гранулоцитарного ростка свидетельствует не только увеличение общего количества нейтрофильных лейкоцитов в крови, но и появление в ней метамиелоцитов, увеличение количества палочкоядерных нейтрофилов, т. е. выраженность нейтрофильного сдвига в лейкоцитарной формуле влево.

Нейтрофилы крови (и тканей), активированные в процессе фагоцитоза действием медиаторов воспаления или цитокинами, начинают также секретировать в кровь и ткани медиаторы, оказывающие действие как на популяцию самих нейтрофилов, так и на макрофаги и лимфоциты. В результате усиливается фагоцитарная активность нейтрофилов и пролиферация макрофагов, а также Т-хелперов, в макрофагах регистрируется «респираторный взрыв», возрастает секреция нейтрофилами ИЛ-1, лейкотриена B_4, тромбоцит-активирующего фактора, в нейтрофилах усиливается активность миелопероксидазы, супероксидисмутазы, каталазы, возрастает образование H_2O_2 и ее токсическое действие на фагоцитированные нейтрофилами живые объекты. При нейтрофильном лейкоцитозе усиливается связывание Fc-рецепторами нейтрофилов комплекса «эндотоксин (липополисахарид грамотрицательных бактерий) — иммуноглобулин G», после чего эндотоксин фагоцитируется и инактивируется нейтрофилом. Продуцированные активированными нейтрофилами и макрофагами цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ОНФ (таблица 6.1) могут особенно резко повышаться в крови при сепсисе, ожогах, реакции отторжения трансплантата. При сепсисе их нарастание в крови идет параллельно развитию септического шока, характеризуемому недостаточной перфузией тканей вследствие бактериемии, чаще всего представленной грамотрицательными микроорганизмами, выделяющими эндотоксин липополисахаридной природы. Тяжесть течения септического шока у больного находится в прямой зависимости от нарастания в крови ИЛ-6. Так, больные с менингитом, осложнившимся септическим шоком, в крови которых определилось не более 40 ед./мл ИЛ-6, остались живы, в то время как 89% больных, у которых концентрация ИЛ-6 была во много раз большей и даже достигала 7500 ед./мл — погибли. Поэтому нарастание концентрации ИЛ-6 в крови больных с сепсисом является ранним и информативным тестом, указывающим на угрозу развития тяжелого септического шока.

Базофилия. Базофильный лейкоцитоз обусловлен увеличением продукции базофилов. Продукция базофилов костным мозгом активируется под сочетанным влиянием двух цитокинов — ИЛ-3 и ИЛ-4, секретируемых активированными Т-хелперами и стимулирующих пролиферацию и дифференциацию КОКбаз./тучноклеточных (рис. 6.1, таблица 6.1.) Дополнительные эффекты на созревание и постмитотическую дифференциацию базофилов оказывают цитокины, синтезируемые фибробластами. Стимуляция воспроизводства базофилов наблюдается при возникновении паразитарного инфицирования кишечника, кожи или слизистых, вызывающего резкое увеличение количества тучных клеток в этих тканях, при неспецифическом язвенном колите, при гиперчувствительных реакциях немедленного типа (анафилаксии и др.), при отеке и покраснении кожи, возникающих в ответ

на действие антигена при кожной реакции гиперчувствительности замедленного типа (контактные дерматиты).

Усиление продукции базофилов костным мозгом и выхода их в кровь сопровождается далее быстрым поступлением базофилов из крови в ткани, где взаимодействие этих клеток с Ig E, макрофагами, эозинофилами и нейтрофилами обеспечивает повышение резистентности организма на клеточном и тканевом уровнях к повреждающим антигенным воздействиям. Поэтому тканевые базофилы являются важным звеном в системе местного иммунитета кожи и слизистых оболочек. Секреторные продукты базофилов, освобождающиеся в тканях при дегрануляции этих клеток в ответ на антигенную стимуляцию, активируют микроциркуляцию этого района ткани, приток к нему других лейкоцитов и их выход через стенку капилляров в зоне накопления антигена (вирусного, микробного или паразитарного). Так, в местах локализации гельминтов (особенно в кишечнике) или клещей (в коже) наблюдается формирование базофильных инфильтратов, способствующих уничтожению и изгнанию этих паразитов, повышается устойчивость организма по отношению к повторному его инфицированию этими агентами. В острой фазе ответа организма на повреждение — травму или инфекцию — тучные клетки отвечают секрецией опухольнекротизирующиего фактора, повышающего температуру тела, т. е. включающего одну из защитных реакций организма на повреждение — лихорадку.

Базофильные лейкоциты всегда присутствуют в тканях при аллергическом воспалении, и их роль в его развитии является несомненной. Так, при рините после воздействия антигена на слизистую носа в ней активируются базофилы, и в носовом секрете возрастает уровень гистамина, протеаз, простагландина $Д_2$ и лейкотриена $С_4$, источником которых являются эти клетки. Столь быстрое образование лейкотриена $С_4$ (вещества, в 1000 раз более активного по сравнению с гистамином в отношении способности вызывать спазм гладкой мускулатуры) свидетельствует о высокой способности базофилов образовывать этот липидный медиатор при действии раздражителя. Способность базофилов образовывать лейкотриены на 2—3 порядка выше, чем у других лейкоцитов крови. Поэтому даже небольшое количество базофилов в местах воспаления обеспечивает мощную продукцию ими провоспалительных медиаторов. От этого обстоятельства во многом может зависеть тяжесть симптомов аллергического заболевания. Секреторная функция базофилов и тучных клеток (в частности, высвобождение ими гистамина и образование лейкотриена $С_4$) резко активируется под влиянием ИЛ-3, ИЛ-5 и КСФ-ГМ. Параллелизм между выраженностью тканевой реакции базофилов и ростом содержания их в периферической крови обнаруживается не всегда, т. к. при аллергических реакциях базофилы очень быстро перемещаются из крови в ткани.

При воспалении сосудов (васкулитах) секрет базофилов повышает проницаемость сосудистой стенки.

Маркировка тучных клеток человека с помощью антител против ферментов этих клеток, эндопротеаз, содержащихся в секреторных гранулах — трипазы и химазы, позволила доказать гетерогенность популяции базофилов и тучных клеток у человека. Оказалось, что одна субпопуляция *тучных клеток* (ТК) содержит трипазу (отсюда обозначение тучных клеток этой популяции — $ТК^Т$). Вторая субпопуляция тучных клеток содержит оба фер-

мента — и трипазу, и химазу. Отсюда обозначение этих клеток — $ТК^{тх}$. Распределение этих популяций тучных клеток в тканях человека не одинаково. Так, например, в соединительной ткани кожи и субмукозной ткани толстого и тонкого кишечника у человека обнаружено соответственно 99% и 90% $ТК^{тх}$. Напротив, доля $ТК^{т}$ в ткани легких достигает 77–93%, на мукозальной поверхности тонкой кишки — 96%, в толстой — 75%. Учет особенностей распределения субпопуляций тучных клеток в тканях важен, поскольку эти клетки обладают отчетливыми функциональными различиями. Так, например, $ТК^{т}$ являются более мощным источником гепарина, чем $ТК^{тх}$. Последние в соединительной ткани кожи человека отвечают интенсивной секрецией содержимого их гранул на действие субстанции Р, соматостатина, вазоактивного интестинального пептида. Тучные же клетки легких не отвечают активацией выброса содержимого их гранул на действие этих агентов, но оказываются высокочувствительными к действию на них лейкотриена C_4 ($ТК^{тх}$, напротив, слабо отвечают на его действие).

Эозинофильный гранулопоэз. Эозинофильный лейкоцитоз, эозинофилия (т. е. содержание более $0{,}5 \cdot 10^9$/л эозинофилов), возникает в ответ на появление комплексов «антиген/антитело» при аллергических заболеваниях (сенная лихорадка, бронхиальная астма), при инфицировании организма человека паразитами (протозойные инфекции — токсоплазмоз, амебиаз, малярия; метазойные инфекции — аскаридоз, филариоз, шистосомиаз) или при аллергических проявлениях болезни (при сосудистых коллагенозах — ревматоидный артрит, эозинофильный фасцит и др.). При всех перечисленных состояниях активированные антигенной стимуляцией лимфоциты секретируют стимулирующие эозинофилопоэз факторы (ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ) (табл. 6.1), что и обусловливает эозинофилию. При гельминтной инфекции эозинофилы играют защитную роль, участвуя в уничтожении личинки Schistosoma mansoni, аскарид и других паразитов. Они секретируют в личинку Schistosoma mansoni токсичные для нее даже в микроконцентрациях белки своих гранул: специфический основной белок, эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин. При аллергических заболеваниях, например, при бронхиальной астме, токсические белки эозинофилов поражают бронхиальные эпителиальные клетки, вызывая их десквамацию, способствуют развитию гиперреактивности дыхательных путей по отношению действия на них раздражителей. В мокроте больных этим заболеванием специфический основной белок обнаруживается в токсических концентрациях. Его появление в токсических концентрациях в слезной жидкости больных с весенним конъюнктивитом ответственно за поражение слизистой при этом заболевании. При тяжелом заболевании *«идиопатическом гиперэозинофильном синдроме»* (ИГЭС) огромное количество образуемых костным мозгом эозинофилов продуцируют в разных тканях организма помимо токсических белков массу других провоспалительных медиаторов (лейкотриен C_4, потенцирующий спазм бронхов, и др.), вызывающих многочисленные воспалительные изменения и, как следствие, недостаточность функции жизненно важных органов, влекущих гибель больных с ИГЭС.

Активируют постмитотическую дифференциацию и активацию зрелых эозинофилов, помимо цитокинов ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ (табл. 6.1), и «факторы эндотелия клеток». Выход эозинофилов из крови в ткани стимулируют хемотаксические факторы, в частности, образуемый ими же 1-алкил-2-аце-

тил-глицил-3 фосфохолин («тромбоцитактивирующий фактор»). «Тромбоцитактивирующий фактор» является также важным медиатором воспаления. Он, в частности, активирует гранулоциты и тромбоциты, вызывает сокращение гладких мышц и индуцирует длительную гиперреактивность бронхов.

Эозинофилы периферической крови человека представлены несколькими популяциями этих клеток и обладают разной функциональной активностью. Так, эозинофилы, полученные из крови здорового человека, обнаруживают в специальных растворах при центрифугировании самую высокую плотность из всех лейкоцитов крови. В противоположность этому большинство эозинофилов больных с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом имеют плотность более низкую по сравнению с присущей эозинофилам здоровых людей. Соответственно, эти популяции эозинофилов обозначены как *«эозинофилы нормальной плотности»* и *«эозинофилы низкой плотности»*.

Небольшая часть эозинофилов у больных ИГЭС имеет нормальную плотность, соответствующую эозинофилам здоровых людей. Однако функционально эти эозинофилы больных ИГЭС более активны, чем у здоровых людей (они обладали большей способностью убивать личинки шистосомы Мансона, больше генерировали лейкотриен C_4, чем эозинофилы крови здоровых людей). Поэтому эозинофилы нормальной плотности, но функционально мало активные обозначены как *«покоящиеся»*, *«неактивированные эозинофилы нормальной плотности»*, а функционально более активные эозинофилы нормальной плотности обозначены как *«активированные эозинофилы нормальной плотности»*. Однако наибольшей функциональной активностью обладают эозинофилы малой плотности: они обнаруживают, по сравнению с активированными эозинофилами нормальной плотности, большую метаболическую активность, что доказывается более интенсивным потреблением глюкозы и кислорода и образованием супероксида и лейкотриена C_4, большей антителзависимой цитотоксичностью в отношении гельминтов, активной секрецией основного специфического белка и нейротоксина и большим количеством низкоактивных рецепторов к Ig E. Все эти три популяции эозинофилов оказались разными стадиями постмитотических фенотипических изменений зрелых эозинофилов, возникающих под влиянием цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-5 или КСФ-ГМ и др.) (рис. 6.2). Повышенная секреция этих цитокинов ускоряет дифференциацию неактивированных эозинофилов нормальной плотности в эозинофилы низкой плотности. Именно накопление в тканях активированных низкой плотности эозинофилов повышает и делает успешной защиту организма против инфекции Schistosoma mansoni и других паразитов. Вместе с тем, секрет гранул активированных эозинофилов обусловливает повреждающие эффекты при аллергических заболеваниях, при ИГЭС. Механизм поражения Schistosoma mansoni в общих чертах может быть представлен следующим образом: шистосомулы, проникая в кровь, вызывают запуск первичного иммунного ответа еще до того, как происходит их маскировка с помощью антигенов эритроцитов, позволяющая им осуществить иммунологический камуфляж и превращение в своего рода «невидимок». Повторное появление в крови новых шистосомул может вызывать развитие иммунного ответа по вторичному типу, развертывающегося быстро и интенсивно. В этом случае иммуная атака на шистосомулы может привести не только к повреждению, но и к гибели паразита: В-лимфоциты продуци-

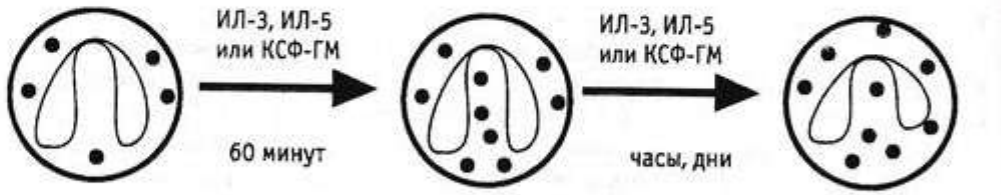


Рис. 6.2. Схема постмитотической дифференциации эозинофилов человека.

руют паразитоцидные Ig G- и Ig E-антитела, а активированные Т-лимфоциты высвобождают ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ, стимулирующие пролиферацию и последующую дифференцировку эозинофильных клеток. Все это происходит на фоне активации системы комплемента по классическому и альтернативному пути. Сенсибилизированная Ig G шистосомула оказывается объектом фиксации фрагментов комплемента C_3 и C_5. Ig E-антитела фиксируются на тучных клетках, которые взаимодействуют затем с шистосомулой через посредство рецепторов к комплементу. В результате происходит дегрануляция тучной клетки (базофила), высвобождение содержащихся в ней биологически активных субстанций (медленно реагирующая анафилактическая субстанция, гепарин, эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии, гистамин). Под влиянием последних двух субстанций, а также C_5 (фрагмент комплемента, способствующий деструкции мембраны клетки благодаря формированию мембранно-атакующего комплекса C_5, C_6, C_7, C_8, C_9) эозинофилы инфильтрируют инфицированные Schistosoma mansoni ткани, фиксируются на поверхности шистосомул через имеющиеся на ней рецепторы к Fc и к комплементу. Содержимое гранул эозинофилов — в том числе лизосомальных ферментов, повреждает поверхностные структуры шистосомул, в результате чего эозинофилы получают возможность мигрировать в их интерстициальную ткань и, секретируя цитотоксические белки, вызывать гибель паразита.

Знание свойств эозинофилов низкой плотности и роль цитокинов в формировании этой стадии дифференциации эозинофилов дали ключ для расшифровки природы идиопатического гиперэозинофильного синдрома: у страдающих им больных плазма и сыворотка крови обладают активностью действия на эозинофилы, аналогичной ИЛ-3, ИЛ-5 или КСФ-ГМ. Таким образом, ведущим фактором в развитии этого синдрома является гиперпродукция в организме цитокинов ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ, активировавших как пролиферацию, так и постмитотическую дифференциацию эозинофилов. Это позволило обосновать лечение идиопатического эозинофильного синдрома путем подавления секреции этих факторов Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. С этих позиций, эозинопенический эффект кортикостероидов, циклоспорина А и/или интерферона-α при лечении ИГЭС и других болезней с высокой эозинофилией, объясняется способностью этих веществ угнетать продукцию ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-5, КСФ-ГМ этими клетками. При ненарушенном иммунном статусе организма эозино-

Активированный, низкой плотности эозинофил

филы могут уменьшать или прерывать начинающееся воспаление, секретируя противовоспалительные ферменты — гистаминазу, арилсульфатазу, фосфолипазу Д.

Моноцитоз. Моноциты, благодаря их основной функции — фагоцитозу (эндоцитозу) и синтезу широкого спектра биологически активных веществ («Основы физиологии человека», т. 1, гл. 6) — устраняют измененные и поврежденные клетки тканей, участвуют в формировании компенсаторных реакций, защищающих организм от бактериальной и паразитарной инфекции (воспаление, формирование специфического иммунного ответа, повышение неспецифической резистентности — активация комплемента и гемостаза, формирование «реакции острой фазы» и гемопоэтического стресс-синдрома, лихорадка, секреция оксидантов, противоопухолевый эффект); секретируя гемопоэтические цитокины (таблица 6.1), поддерживают пролиферацию других линий кроветворения и сами являются линией, имеющей с ними общую клетку-предшественницу. Поэтому моноцитоз возникает в ответ на разнообразный спектр болезнетворных воздействий на организм и повышает его устойчивость по отношению к ним. В связи с вышесказанным, моноцитоз, т. е. увеличение абсолютного количества моноцитов у взрослых выше 800 в 1 мкл крови, у детей — выше 1200 в 1 мкл крови, является одной из компенсаторных реакций системы крови, повышающей устойчивость (выживаемость) организма при многих болезнях. Моноцитоз всегда свидетельствует об активированном моноцитопоэзе, поскольку костномозговое депо моноцитов у человека отсутствует. Вместе с тем, моноцитоз является ранним признаком прелейкемической стадии опухолевых заболеваний гемопоэтической ткани. Он характерен для острой и хронической лейкемии, острой миеломоноцитарной лейкемии.

При всех перечисленных состояниях продукция моноцитов резко возрастает в результате усиливающейся секреции Т-клетками и макрофагами КСФ-мон., КСФ-ГМ-α, ИЛ-3, КСФ-Г (таблица 6.1), а также *«усиливающего моноцитоз фактора»* (УМФ), обнаруживающегося в крови во время ранней фазы воспаления. УМФ стимулирует деление промоноцитов и монобластов, увеличивает количество моноцитов в крови. КСФ-мон. стимулирует пролиферацию КОК-мон. и увеличивает время жизни зрелых макрофагов. КСФ-ГМ (тип α) и КСФ-Г стимулируют развитие бипотентных КОК (КОК-ГМ), а ИЛ-3 — также и мультипотентных КОК (КОК-ГММегЭ) (рис. 6.1).

Фагоцитирующие мононуклеары участвуют в формировании комплекса физиологических реакций организма, повышающих его устойчивость по отношению к нарушающим его жизнедеятельность агентам. К таким реакциям организма относят «реакции острой фазы ответа», формирование гемопоэтического стресс-синдрома. Так, в ответ на повреждающее действие каких-либо агентов (травмы, инфекции) на организм человека в нем развертывается группа реакций, объединенная общим названием *«реакции острой фазы ответа»* (РОФО) на повреждение, предупреждающая дальнейшее повреждение тканей организма и генерализацию инфекции, активирующая репаративные процессы, необходимые для восстановления организмом нормальных функций. В РОФО инициируется высвобождение растворимых медиаторов, мобилизующих перестройку метаболизма в целом организме.

Рождение каскада этих реакций во время РОФО связано с активацией функций моноцитов крови и тканевых макрофагов. Этому способствует по-

явление в поврежденных тканях гемоатрактантов этих клеток — трансформирующего рост фактора β и др. Атрактанты освобождаются из активированных тромбоцитов (вследствие их агрегации), в ходе дегрануляции тучных клеток и появления бактериальных продуктов в поврежденных тканях. Активированные макрофаги высвобождают группу цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, опухольнекротизирующий фактор — ОНФ α- и β- (таблица 6.1)), воздействующие на стромальные клетки (фибробласты, клетки эндотелия и др.) как в месте повреждения, так и дистантно (в здоровых тканях), стимулируя образование в них новой волны цитокинов — ОНФ, ИЛ-1, а также ИЛ-6, ИЛ-8 (таблица 6.1) и *моноцитарного хемоатрактивного белка* (МХБ). ИЛ-8 и МХБ поддерживают интенсивную миграцию моноцитов и нейтрофилов в поврежденную ткань. В ней макрофаги секретируют *«макрофагальные воспалительные белки»* (МВБ) — МВБ-1α и -1β, МВБ-2α и -2β, поддерживающие локализацию очага воспаления. Секретируемые макрофагами ИЛ-1, ОНФ, ИЛ-6 обеспечивают включение физиологических механизмов, повышающих устойчивость к имеющему место повреждению организма: повышается температура тела, включается «стресс-реакция», изменяется метаболизм и генная регуляция синтеза белков, участвующих в реакции «острой фазы ответа» (таблица 6.2).

Лихорадочная реакция реализуется под воздействием ИЛ-1, ОНФ и ИЛ-6 на терморегуляторные центры гипоталамуса. Они вызывают подъем температуры тела, опосредованно индуцируя образование простагландина E_2. Одновременно ИЛ-1 и ИЛ-6 активируют функцию системы «гипоталамус — аденогипофиз — кора надпочечников», что приводит к повышению секреции гормонов коры надпочечников в кровь, обеспечивая развитие стресс-реакции.

Рецепция клетками печени поступающих в кровь цитокинов и глюкокортикоидов изменяет транспорт ионов и метаболитов в клетках печени, активирует ряд метаболических путей (например, глюконеогенез) и стимулирует синтез «острофазных белков плазмы» (таблица 6.2). Последний эффект связан со способностью цитокинов, синтезируемых макрофагами и стромальными элементами тканей, усиливать экспрессию генов клеток печени, ответственных за воспроизводство острофазных белков плазмы. Острофазные белки плазмы резко повышают резистентность организма к инфекции,

Таблица 6.2

Регуляция цитокинами макрофагов продукции плазменных острофазных белков в печени у человека.

Эффектор	Воздействие на острофазные белки	Физиологические функции острофазных белков
Цитокины типа: ИЛ-1 (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ОНФ-α, ОНФ-β)	Стимуляция продукции острофазных белков плазмы 1 типа: С-реактивного белка, амилоида А-сыворотки, α_1-кислого гликопротеина, комплемента C_3. Угнетение синтеза острофазных белков плазмы 2-го типа	С-реактивный белок преципитирует соматический пневмококковый полисахарид, активирует комплемент по классическому и альтернативному пути, активирует комплементзависимую цитотоксичность, активирует фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, тормозит агрегацию тромбоцитов

Продолжение таблицы 6.2.

Эффектор	Воздействие на острофазные белки	Физиологические функции острофазных белков
Цитокины типа ИЛ-6 (ИЛ-6, ИЛ-11, онкостатин М, цилиарный нейротрофный фактор)	Стимуляция продукции большинства острофазных белков плазмы 1 типа Первичные активаторы продукции острофазных плазменных белков 2-го типа: фибронектина, α_1-антитрипсина и α_2-макроглобулина, гаптоглобина, гемопексина, церулоплазмина. Синергизм с цитокинами типа ИЛ-1 на биосинтез острофазных белков плазмы 1 типа	Фибронектин обладает опсонизирующей функцией, способствует фагоцитозу бактерий нейтрофилами и моноцитами/макрофагами. Амилоид А очищает плазму от токсических субстанций; α_1-антитрипсин и α_2-макроглобулин — ингибиторы протеаз, регулирующие иммунологические и воспалительные реакции; α_1-антитрипсин тормозит протеолиз, особенно выражено угнетение активности трипсина, хемотрипсина, плазмина, тромбина и протеаз, высвобождающихся при разрушении лейкоцитов и клеток тканей. На долю α_1-антитрипсина приходится до 90% всей антитрипсиновой активности сыворотки крови; α_1-кислый гликопротеин модулирует функции Т- и В-лимфоцитов (синтез антител, активность Т-киллеров, антителозависимую цитотоксичность). Гаптоглобин связывает антигены макрофагов, участвует в угнетении активности образующихся в избытке протеолитических ферментов. Церулоплазмин связывает и транспортирует ионы меди к тканям. На его долю приходится 80% антиокислительной активности крови, он угнетает перикисное окисление липидов, предупреждая накопление их токсичных перекисей. Ускоряет очищение и заживление ран. Антиагрегант.

токсическим соединениям, тормозят протеолиз и перекисное окисление липидов мембран клеток (таблица 6.2). Глюкокортикоиды усиливают, а инсулин уменьшает эти эффекты цитокинов на генную экспрессию острофазных белков. Таким образом, реакция системы фагоцитирующих мононуклеаров является частью компенсационного интегрального ответа систем организма на действие чрезвычайных раздражителей, повышающая его выживаемость при болезнетворных воздействиях среды. В ряде случаев (например, при хронических воспалительных процессах) активация системы фагоцитирующих мононуклеаров может вызвать угнетение эритроцитарного ростка костного мозга и вызвать анемию.

Лимфоцитоз. Лимфоцитоз определяют как увеличение абсолютного количества лимфоцитов свыше 4000/мм^3 у взрослых людей, свыше 7000/мм^3 у подростков и более 9000/мм^3 у детей. Лимфоцитоз — одно из проявлений реак-

ции иммунной системы на опасные для организма антигенные раздражители (вирусные, бактериальные или аутоиммунные), в ходе которой происходит интенсивное размножение Т-, а также В-лимфоцитов из стимулированных антигеном клеток-предшественниц, хранительниц иммунной памяти. Размножение В-лимфоцитов и образующихся из них плазматических клеток обусловливает воспроизводство последними огромного количества антител против агента, вызвавшего иммунную реакцию, и его обезвреживание. Лимфатические узлы и селезенка, являющиеся основными органами периферической иммунной системы, в которых идет образование лимфоцитов, в ответ на антигенную стимуляцию увеличиваются в размерах в 10–15 раз по сравнению с нормой. Их увеличение связано не только с размножением лимфоцитов в лимфоузлах, но и с притоком в последние макрофагов, увеличением кровотока через лимфоузлы, вовлеченные в иммунный ответ. Т- и В-клетки, а также плазматические клетки поступают из этих лимфоузлов по эфферентным лимфатическим сосудам в грудной лимфатический проток, а затем в периферическую кровь, увеличивая в ней содержание лимфоцитов. Иммунные процессы в лимфатических узлах, вызывающие их увеличение, называют *иммунобластными лимфоденитами*. Последние особенно выражены при инфекционных мононуклеозе и лимфоцитозе, адено- и энтеровирусных инфекциях, инфекции, вызванной кошачьими царапинами, лекарственных дерматитах.

Выраженность лимфоцитоза при инфекционных заболеваниях связана с особенностью антигенного раздражителя лимфоидной ткани возбудителем заболевания. Так, при некоторых вирусных заболеваниях у детей (коклюш, ветряная оспа, паратит, острый инфекционный лимфоцитоз) подъем числа лимфоцитов в крови приобретает характер лейкемоидной лимфоцитарной реакции, при которой количество лимфоцитов достигает 30–100 тысяч и даже еще больших значений в 1 мм^3 крови. Вирусные возбудители стимулируют также выработку Т-клетками цитокинов, активирующих лимфоцитоз.

Защитная функция лимфоцитоза связана не только с реализацией иммунной реакции на антиген, но и со способностью лимфоцитов разлагать бактериальные токсины с помощью содержащегося в них фермента дезаминазы. Лимфоциты обладают «морфогенетической активностью», заключающейся в их способности накапливаться и стимулировать пролиферацию клеток в регенерирующих тканях, например, гепатоцитов при резекции печени, клеток почечного эпителия интактной почки после односторонней нефрэктомии. Указанным свойством обладают Т-хелперы, количество которых увеличивается в крови при усилении регенераторных процессов в различных тканях организма. Увеличение лимфоцитов в крови может быть также следствием недостаточности воспроизводства гормонов коры надпочечников (гормоны коры надпочечников вызывают лизис и угнетают пролиферацию чувствительных к ним субпопуляций лимфоцитов).

Для объяснения природы лимфоцитоза необходимо учитывать морфологические характеристики лимфоцитов. Так, для инфекционного мононуклеоза характерна большая доля (до 20%) в лимфограмме «юных или атипичных» форм лимфоцитов, достигающих 15–25 микрон в диаметре. Они имеют широкую цитоплазму с несколько фиолетовым оттенком, с перинуклеарным просветлением, в них видны вакуоли. Ядра крупные, круглой или бобовидной формы, их структура лишена грубой глыбчатости, свойственной зрелым лимфоцитам. Инфекционный мононуклеоз вызывается вирусом Эпштейн-Бар-

антиген вируса Эпштейн-Барра фиксируется на мембране В-клеток и отражается на Т-клетках. Поэтому ответ Т-клеток направлен против инфицированных вирусом В-клеток. Т-лимфоциты отвечают на инфицирование В-клеток пролиферацией лимфоцитов с цитотоксичной и супрессорной функцией, продуцируются атипичные лимфоциты, поступающие в кровь. Если инфицированным вирусом Эпштейн-Барра является человек, имеющий иммунодефицитные нарушения, то супрессорный ответ Т-клеток оказывается недостаточным. В-клетки продолжают пролиферировать, становясь причиной развития злокачественной лимфомы (лимфомы Беркита).

Неактивированное (при отсутствии признаков вирусной или бактериальной инфекции) увеличение абсолютного количества лимфоцитов в крови характерно для развития лимфопролиферативного заболевания — *лимфолейкоза*. Для острой формы лимфолейкоза характерно появление в крови незрелых лимфобластов, для хронического лимфолейкоза — преобладание зрелых малых зрелых лимфоцитов. При реактивных лимфоцитозах, в отличие от лимфопролиферативных заболеваний, не наблюдается выраженного замещения клеток костного мозга лимфоидными. При реактивных лимфоцитозах содержание лимфоцитов и плазматических клеток может увеличиваться в костном мозге до 5–15% от общего количества клеток костного мозга, но никогда при них лимфоидная ткань не замещает гемопоэтическую.

С другой стороны, морфологические признаки лимфоцитов при реактивных и лимфолейкозах вариабельны (различия в форме и размерах ядер, клеток). При лимфолейкозах же более выражено клональное происхождение лимфоцитов крови, морфологически они почти идентичны. Перечисленные особенности важны в клинике для выявления различий между лейкемоидной реакцией лимфоцитарного типа и лимфолейкозом.

Таким образом, в основе компенсаторных реакций в системе крови лежит увеличение воспроизводства и функциональной активности клеток различных кроветворных линий в ответ на специфические для этих линий чрезвычайные, «сверхсильные» раздражители, вызывающие повреждение тканей организма. Поэтому специфические компенсационные реакции клеточных линий кроветворной ткани направлены на ликвидацию гипоксии (активация эритропоэза), предотвращение генерализации, локализацию и устранение инфекции, устранение токсемии чужеродных антигенов и аутоантигенов (активация лейко- и лимфопоэза), на прекращение кровопотери поврежденных сосудов (активация тромбоцитопоэза и гемостаза).

6.2. Физиологические неспецифические реакции системы крови

Система крови отвечает на раздражители не только специфической реакцией различных ростков кроветворения на специфические раздражители для каждого из них. В ее ответах на раздражитель выделяют и неспецифические компоненты реакции, накладывающие свой отпечаток на функциональное состояние крови. Например, стрессоры, вызывающие гипоксию, увеличивают продукцию не только специфического гормона — эритропоэтина, вызывающего стресс эритропоэза, но и стимулируют секрецию в кровь ряда других биологически активных соединений — цитокинов, катехоламинов, простагландинов, стероидных гормонов, серотонина, влияющих, в свою оче-

редь, как на эритропоэз, так и на функции других кроветворных органов. Поэтому сильные раздражители (стрессоры), неспецифические для гемопоэтических рядов кроветворной ткани, способны тем не менее вызывать у животных и человека развитие «стандартных» неспецифических реакций системы крови, повышающих резистентность организма к неблагоприятным факторам среды. Одной из «стандартных» неспецифических реакций системы крови на сильный раздражитель является *гематологический стресс-синдром* (ГСС), сложная многокомпонентная компенсаторная реакция системы крови, являющаяся частью более общего биологического ответа организма на повреждение тканей, направленного на повышение резистентности и выживаемости организма в экстремальных условиях среды. Центральным звеном в генезе ГСС является активация макрофагов, приводящая к изменению функций других звеньев кроветворной ткани. К проявлениям гематологического стресс-синдрома отнесены гематологические изменения при хронических заболеваниях (за исключением болезней крови и хронической почечной недостаточности), вызванные инфекционными агентами (туберкулез), воспалением аутоиммунной природы (коллагенозы, системные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит и т. д.), опухолями, повреждением тканей (инфаркт миокарда), посттравматическими или послеоперационными состояниями, не сопровождающимися значительной кровопотерей, иммунизацией антигенами разной сложности (столбнячный и дифтерийный анатоксин, полианатоксин, коклюшная вакцинация и др.). Таким образом, ГСС — это гематологический ответ на повреждение ткани инфекцией, воспалением, злокачественной опухолью или травмой. Он характеризуется гипорегенераторной анемией, нейтрофильным лейкоцитозом, тромбоцитозом, сочетанными с соответствующим этим состояниям гемопоэза фоном колониестимулирующих факторов (цитокинов) и ингибиторов гемопоэза в крови, миелоидной гиперплазией костного мозга, а также гиперплазией лимфоидных клеток в селезенке и лимфатических узлах, изменениями обмена железа, трансферрина, альбуминов, факторов коагуляции, адгезивных свойств тромбоцитов, ускоренной *скоростью оседания эритроцитов* (СОЭ). Указанные функциональные сдвиги в крови и кроветворных органах развиваются очень быстро — спустя несколько часов после действия стрессора — травмы, действия эндотоксина или инфекционного агента.

Высокохарактерная для гематологического стресс-синдрома стимуляция макрофагов является фактором, поддерживающим грануло-моноцитопоэз, иммунологическую реактивность и воспалительный потенциал организма. Это достигается, в частности, повыщением продукции КСФ-Г, КСФ-М, приводящей к лейкоцитозу, продукции макрофагами ряда биологически активных веществ (опухольнекротизирующий фактор, интерфероны и др.) и усилением их фагоцитарной активности. Лейкоцитозу способствует также низкий уровень насыщенного железом лактоферрина, т. к. насыщенный железом лактоферрин угнетает воспроизводство ИЛ-1, КСФ-ГМ, КСФ-М макрофагами. Костный мозг при ГСС многоклеточный, гиперплазия костного мозга сочетается с увеличением КОК-ГМ, миелоидных клеток, а также мегакариоцитов и плазматических клеток.

Вместе с тем, лейкоцитоз не является непременным компонентом ГСС. Он не наблюдается при аутоиммунных воспалениях, а также на фоне выраженной анемии, сопровождающей хронические заболевания. Миелоид-

гиперклеточность костного мозга наблюдается нередко и при отсутствии лейкоцитоза у пациентов с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, а также при синдроме Фелти, составляющими которого являются ревматоидные артрит, нейтропения и спленомегалия.

Обязательной формой ответа на стрессор является и реакция тучных клеток, начинающаяся на раннем этапе действия раздражителя. Увеличение числа базофилов в лимфоидной и других тканях, продукция ими ряда биологически активных веществ является, очевидно, также существенным фактором в развитии неспецифических защитных реакций организма, сопряженных с антителообразованием и активацией системы фагоцитирующих мононуклеаров. На стимуляцию иммунной системы у больных с хроническими воспалительными заболеваниями указывают высокие уровни Ig G в их крови.

Активация макрофагов при ГСС повышает защиту организма против развития в нем опухолей. Этот эффект достигается повышением фагоцитарной активности и цитотоксичности макрофагов в отношении опухолевых клеток, усилением секреции макрофагами ингибиторов роста опухолевой ткани (простагландинов E_2, ОНФ, интерферонов), активацией цитотоксичности Т-клеток, направленной на опухолевые клетки. Как часть защитной реакции организма рассматриваются и сдвиги в метаболизме железа при ГСС. Инфекция, воспаление, неоплазма нарушают переход железа из ферритина или гемосидерина, аккумулированного в макрофагах, в циркулирующий в крови трансферрин. Отсюда возникает гипосидеремия и гипотрансферринемия, оказывающие бактериостатический эффект. Железо необходимо бактериальным клеткам для дыхания и синтеза ДНК, низкая же концентрация его является лимитирующим фактором роста бактерий. Вследствие этого, дефицит железа является основой одной из форм так называемого *«нутритивного иммунитета»*. Содержание железа в сыворотке больных хроническими заболеваниями уменьшается также в связи с его ускоренным депонированием макрофагами (например, в печени). Усиление синтеза макрофагами фибриногена и фактора VIII при ГСС в сочетании с тромбоцитозом, вызванным усилением мегакариоцитопоэза и тромбоцитопоэза, а также повышенной адгезивностью тромбоцитов, создают условия для остановки возможного кровотечения.

Таким образом, ГСС — сложная многокомпонентная компенсационная реакция системы крови, обеспечивающая выживаемость организма в экстремальных условиях. Однако «платой» за выживаемость организма, благодаря развитию ГСС, является проявление анемии, повышающийся риск тромбозов и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, появление гипоальбуминемии. Умеренная нормо- или микроцитарная анемия, содержание гемоглобина при которой колеблется в пределах от 70 до [illegible] г/л, служит наиболее постоянным признаком ГСС. Эта форма анемии, сопровождающая хронические заболевания, является следствием, с одной стороны, повышенного разрушения эритроцитов (следствие гиперфункции системы фагоцитирующих мононуклеаров) и, с другой стороны, понижения их продукции. Последнее связано с недостаточной продукцией эритропоэтина и пониженной чувствительностью к нему КОК-Э, что вызвано влиянием на них опухольнекротизирующего фактора и интерферона, избыточно продуцируемых активированными макрофагами.

Увеличение коагуляции при ГСС может привести к тромбозам и даже к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, например, при септикопиемии, вызванной грамотрицательными микроорганизмами.

Гипоальбунемия при ГСС является следствием повышения проницаемости сосудов под действием медиаторов воспаления.

6.3. Физиологические основы нарушения эритропоэза, миелопоэза, лимфопоэза и тромбоцитопоэза

В клинической практике встречается ряд цитопенических состояний (анемий, нейтропений, лимфопений, тромбоцитопений и др.), в основе которых лежит нарушение механизмов регуляции, связанное с неадекватной цитопении низкой концентрацией в крови больного соответствующих цитокинов (гемопоэтических гормонов). При этом клетки-предшественницы всех кроветворных линий костного мозга больных обнаруживают in vitro и in vivo в присутствии достаточного количества гемопоэтических гормонов сохраненную способность к пролиферации и дифференциации, к синтезу полноценных клеток крови. Следовательно, в основе этих цитопений лежит недостаток гемопоэтических гормонов.

Механизм развития анемий, сопровождающих хроническую почечную недостаточность. Поскольку основным местом воспроизводства эритропоэтина в организме человека являются почки, то при нарушении их функции (хронические болезни почек, двусторонняя нефрэктомия, «незрелость» эритропоэтической функции почек у преждевременно родившихся детей) возникает нарастающая во времени анемия, связанная с недостаточной компенсацией костным мозгом убыли эритроцитов. Так, при *хронической почечной недостаточности* (ХПН) в конечной стадии этого заболевания уровень гемоглобина снижается до 50–60 г/л. Поэтому более 50% больных в этой стадии заболевания требуют ежегодных переливаний крови.

Причина анемии при ХПН не сводится только к нарушенному воспроизводству эритропоэтина почками, хотя этот фактор и является ведущим в ее развитии. Анемизацию больных с ХПН вызывают и гастроинтестинальные кровотечения, и дефицит железа, и интоксикация алюминием (оба — следствие гемодиализов с помощью аппарата «искусственная почка»), фиброз костного мозга (вероятно, связанный со вторичным гиперпаратиреозом), сниженная продолжительность жизни эритроцитов. Так, у 50–70% больных с ХПН период жизни эритроцитов укорочен до 40–80 суток. Это связано с действием уремических токсинов, нарушающих мембрану эритроцитов, функцию их натрий-калий-зависимой АТФазы, тормозящих анаэробный гликолиз в этих клетках. В результате в эритроцитах увеличивается концентрация ионов натрия и воды, нарастает окислительная денатурация компонентов их мембраны и гемоглобина. Все это ускоряет разрушение клетки. Анемия у больных с ХПН усугубляется и повышенной концентрацией в крови гуморальных ингибиторов эритропоэза. У больных с ХПН уровень эритропоэтина в крови нередко оказывается выше физиологической нормы, однако этого повышенного воспроизводства эритропоэтина почками недостаточно для создания концентрации эритропоэтина в крови, преодолевающей угнетаю-

щее действие н
числе уремичес
носятся к фрак
от 800 до 1500
БОЕ-Э и КОК
этих соединени
шает эритропо
после диализа

Механизм р
Ряд хроническ
териальные —
ческие воспали
качественные
умеренной или
связана с крово
творной ткани
эндокринной,
зывать анемиз
поферемия, ум
или повышени
организме дос
не достигает у
ны при ненару
пониженной р

Основной
адекватная вы
тающаяся со
мону. Так, ур
одинаковой в
тоидным артр
СПИДа по ср
мер, у здоровы
ляет около 20
при анемии со
на может пов
левaниями пр
у части больн
вается еще м
эритроцитов

Продукци
вается угнете
обладают *оп*
(ИЛ-1α и ИЛ
этих цитокин
тарной и бак
ным артрито
трация ОНФ
40 нг/л сыво
жет достигат

действие на эритропоэз гуморальных ингибиторов эритропоэза, в том числе уремических сывороточных ингибиторов эритропоэза. Последние относятся к фракции средних молекул плазмы крови с молекулярной массой от 300 до 1500 Дальтон и ингибируют пролиферацию и дифференциацию БОЕ-Э и КОК-Э, а также синтез гема в эритроидных клетках. Удаление этих соединений из плазмы больных с ХПН с помощью гемодиализа улучшает эритропоэз у этих больных, хотя уровень эритропоэтина в их крови после диализа не повышается.

Механизм развития анемий, сопровождающих хронические заболевания. Все группы хронических заболеваний (хронические инфекции: паразитарные, бактериальные — туберкулез, бруцеллез, остеомиелит, ВИЧ-инфекция; хронические воспалительные заболевания — ревматоидный артрит, лимфома, злокачественные опухолевые заболевания) у 50–60% больных сопровождаются умеренной или средней выраженности *нормохромной анемией*. Эта анемия не связана с кровотечением, гемолизом эритроцитов или с замещением кроветворной ткани костного мозга опухолевой. Не выявляется при этой анемии эндокринной, почечной или печеночной недостаточности, способных оказывать анемизирующие эффекты. Характерным ее признаком является гиперферремия, уменьшение железосвязывающих свойств плазмы, нормальная или повышенная концентрация ферритина сыворотки при имеющемся в организме достаточном запасе железа. Количество ретикулоцитов в крови не достигает уровня, обычно отмеченного при анемиях аналогичной глубины при неизменном компенсаторном эритропоэзе, что свидетельствует о сниженной регенерации эритроидного ростка у этих больных.

Основной причиной нормохромной анемии оказалась пониженная, несмотря на выраженность анемии секреция эритропоэтина почками, сочетающаяся со сниженной чувствительностью БОЕ-Э и КОК-Э к этому гормону. Так, уровень эритропоэтина в плазме крови больных с примерно одинаковой выраженностью анемии оказывается ниже у больных с ревматоидным артритом, злокачественными опухолями, у пораженных вирусом СПИДа по сравнению с больными, не имевшими этих заболеваний. Например, у здоровых людей концентрация эритропоэтина в плазме крови составляет около 20 мЕД/мл, у больных с сохраненной продукцией эритропоэтина при анемии со сниженным гематокритом до 20 концентрация эритропоэтина может повышаться до 10000 мЕД/мл, у больных же с хроническими заболеваниями при этих же значениях гематокрита концентрация гормона лишь у части больных немного превышает 100 мЕД/мл плазмы, а у других оказывается еще меньше, обусловливая сниженную интенсивность регенерации эритроцитов в костном мозге, несмотря на имеющуюся анемию.

Продукция эритропоэтина почками при указанных состояниях оказывается угнетенной усиленной секрецией цитокинов. Такими эффектами обладают *опухольнекротизирующий фактор*[2] (ОНФ), интерлейкины-1α и 1β (ИЛ-1α и ИЛ-1β), α-, β- и γ-интерфероны (таблица 6.1). Концентрации этих цитокинов повышены в крови многих больных с хронической паразитарной и бактериальной инфекциями, опухолевой болезнью, ревматоидным артритом, что сопровождается развитием анемии. Например, концентрация ОНФ, в физиологических условиях у человека не превышающая 100 нг/л сыворотки крови, при хронической бактериальной инфекции может достигать 1000 нг/л (составляя в среднем у этих больных 300 нг/л); при

опухолях тканей концентрация ОНФ повышается до 300 нг/л (в среднем до 90 нг/л). ИЛ-1 у больных с ревматоидным артритом, сопровождаемым анемией, повышается до 0,6 мкг/л крови, составляя у этих больных в среднем 0,36 мкг/л, физиологическая же его концентрация не превышает 0,08 мкг/л. Анемизирующий эффект ОНФ проявляет и при введении его больным с лечебной целью. Например, после введения его больным с метастазами рака содержание гемоглобина в крови больных уменьшилось в среднем на 26 г/л. In vitro ОНФ, ИЛ-1α и ИЛ-1β угнетают пролиферацию БОЕ-Э и КОК-Э человека. ОНФ стимулирует секрецию интерферона-β — стромальными клетками костного мозга, а ИЛ-1β секрецию интерферона-γ Т-лимфоцитами. Интерфероны же β и γ угнетают у человека пролиферацию и дифференциацию КОК-Э, а интерферон-α — и пролиферацию БОЕ-Э. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о синергичном угнетающем эритропоэз действии интерферонов α, β и γ, а также ОНФ при хронических воспалительных заболеваниях.

Пониженный уровень эритропоэтина у больных с анемией, сопровождающей хронические заболевания, объясняется свойством ИЛ-1 (α или β) и ОНФ угнетать образование эритропоэтина, тормозя синтез эритропоэтиновой иРНК в воспроизводящих этот гормон клетках. В результате пониженной (неадекватной выраженности анемии) секреции эритропоэтин «не перекрывает» угнетающее действие цитокинов на костный мозг, способствуя недостаточной продукции эритроцитов.

Гипоферемия и повышенная аккумуляция железа в депо у больных с хроническими воспалительными заболеваниями объясняется, с одной стороны, пониженным его потреблением костным мозгом больных, а с другой — способностью ИЛ-1, ОНФ и интерферона-γ увеличивать депонирование железа в фагоцитирующих мононуклеарах, стимулируя продукцию в них добавочного ферритина. Последний является «ловушкой» для железа и препятствует таким образом использованию железа в эритропоэзе. Кроме того, ИЛ-1 и ОНФ индуцируют высвобождение лактоферрина из активированных при воспалении нейтрофилов, который также стимулирует накопление железа в макрофагах. Схема угнетающего эритропоэз действия цитокинов, образующихся при воспалительных процессах, приведена на рис. 6.3. Представленный механизм угнетения эритропоэза при хронических воспалительных заболеваниях ими не ограничивается. Он может проявляться и при заболеваниях с острым и подострым течением. Так, анемия, развивающаяся у больных, подвергшихся термическим ожогам, также обусловлена угнетением эритропоэза повышенной продукцией ИЛ-1, ОНФ, гуморальных ингибиторов эритропоэза, включая фракцию среднемолекулярных пептидов. Эти соединения препятствуют активации эритропоэза эритропоэтином, нарушают обмен железа с формированием гипоферемий и резко повышенной общей железосвязывающей способностью сыворотки крови.

Функциональные состояния организма, сопровождающиеся железодефицитной анемией. Железо в организме человека выполняет важную физиологическую роль в составе гемоглобина, миоглобина, а также ферментов, катализирующих биохимические реакции с участием кислорода — каталазы, пероксидазы, цитохромов, обеспечивающих митохондриальный транспорт электронов. Содержащие железо энзимы обеспечивают синтез ДНК и деление клеток, метаболизм катехоламинов, детоксикационные механизмы, поддер-

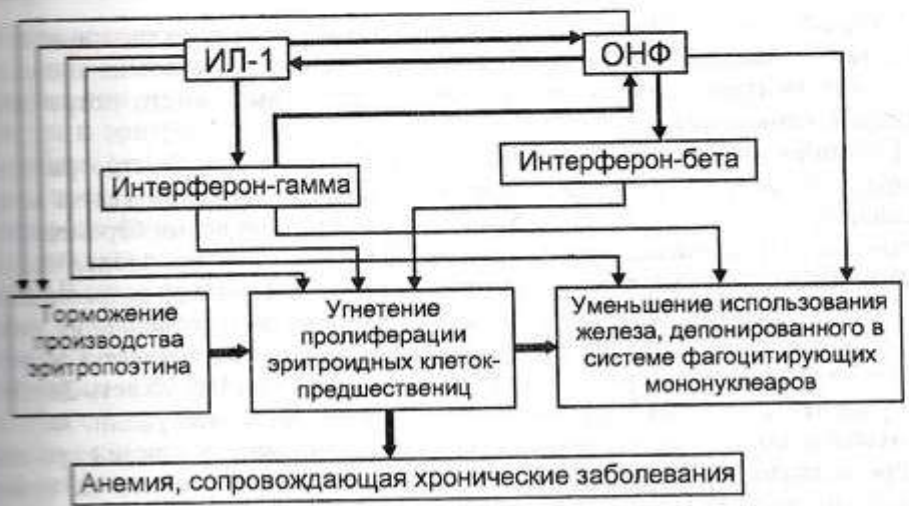


Рис. 6.3. Схема развития анемии, сопровождающей хронические (инфекционные, воспалительные и опухолевые) заболевания. ОНФ — опухольнекротизирующий фактор.

Полужирная линия — взаимодействия цитокинов, усиливающие их продукцию; тонкая линия — угнетающие эритропоэз эффекты цитокинов; жирная линия — нарушения в системе эритрона.

ются, в частности, высокую концентрацию цитохрома P_{450} в тканях печени и легких. Поэтому дефицит железа в организме у людей, выполняющих тяжелую работу, отражается на интегральном показателе физической активности — работоспособности. Так, тяжелая физическая работа на жаре обусловливает у человека, с одной стороны, повышенное потребление железа тканями организма, а с другой — повышенные его потери с потом. Наиболее низкий уровень физической работоспособности обнаружен у людей, имеющих максимально допустимый дефицит железа. Назначение препаратов железа или введение декстрана железа парентерально значительно повышает работоспособность этих людей. Дефицит железа, даже не сопровождающийся железодефицитной анемией, способен снижать работоспособность, что связано с пониженной активностью в поперечно-полосатых мышцах глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы. Примером анемии, возникающей вследствие дефицита железа, вызванного его усиленным потреблением тканями, может быть и анемия, возникающая у интенсивно тренирующихся спортсменов. Анемия в этом случае возникает при поступлении в организм спортсменов с пищей железа в количестве, неадекватном его возросшим потребностям.

Термином *«анемия спортсменов»* определяют состояние крови у интенсивно тренирующихся спортсменов, при котором уровень гемоглобина у мужчин оказывается ниже 140 г/л, а у женщин — 120 г/л. При этом в ходе спортивного сезона имеет место сочетанное снижение показателей гемоглобина, эритроцитов и гематокрита по сравнению с его исходным уровнем. Интенсивные тренировки увеличивают также потери железа с потом, разрушение эритроцитов несколько ускоряется при повышении температуры тела вследствие интенсивной мышечной работы, а также в силу механической травмы эритроцитов в сосудах стопы при беге. Анемизацию спортсменов

могут поддерживать и небольшие гастроинтестинальные кровопотери во время бега на большие дистанции. Поэтому компенсаторный ответ на анемию — усиление синтеза гемоглобина также требует повышенного потребления железа костным мозгом.

Повышенного поступления железа требует организм быстро растущих подростков, женщин детородного возраста, у которых потери железа во время менструации колеблются от 5 до 45 мг, а также во время беременности, благодаря потреблению железа тканями формирующегося плода, поэтому содержание железа в дневном рационе женщин детородного возраста должно быть на 8 мг больше, чем у мужчин. Ежемесячное потребление железа женщинами должно составлять около 240 мг. Из этого количества железа в желудочно-кишечном тракте абсорбируется от 10 до 15%, то есть 24–36 мг ежемесячно, что покрывает потери железа во время менструации.

Масса биоструктур, содержащих железо, увеличивается у людей при адаптации к длительным холодовым воздействиям, поэтому одной из причин недостаточности железа у людей, адаптирующихся или длительно живущих в высоких широтах (Европейский Север, Таймыр, Восточная Сибирь) может быть несоответствие его поступления повышенным потребностям организма. Другими факторами, ухудшающими всасывание железа могут быть гиповитаминоз С, B_1 у лиц, проживающих в Заполярье, бедность почв многих районов Заполярья микроэлементами — медью, обеспечивающей лучшее всасывание железа в кишечнике; никелем и кобальтом, способствующими синтезу гемоглобина, гемсодержащих молекул и утилизации железа.

Из сказанного следует, что молодые женщины и подростки, спортмены, а также люди, занимающиеся тяжелым физическим трудом, то есть все лица, имеющие относительно высокие потребности в железе, даже при сохраняющихся у них гематологических показателях в пределах физиологической нормы, могут оказаться в зоне развития дефицита железа. Поэтому замеры резерва железа, своевременные профилактические и лечебные мероприятия (назначение препаратов железа, витаминов С, группы В и др.) весьма важны для предотвращения развития железодефицитных состояний у этих лиц.

Лейкопении, связанные с нарушением продукции колониестимулирующих факторов. Нарушение продукции цитокинов, регулирующих воспроизводство гранулоцитов в организме человека, нередко является причиной тяжелых *гранулоцитопений* (нейтропений). К подобным заболеваниям относят некоторые типы хронической идиопатической нейтропений, наследственную и циклическую нейтропению, врожденную нейтропению детей. Для этих заболеваний характерно уменьшение относительного и абсолютного количества нейтрофилов (ниже 1500 в 1 мкл крови у взрослых жителей умеренных широт) и сниженное воспроизводство *колониестимулирующих факторов* (КСФ) клетками белой крови. КОК-ГМ и КОК-Г (рис. 6.1) этих больных сохраняют способность отвечать на действие экзогенных КСФ (КСФ-ГМ и КСФ-Г) пролиферацией и дифференциацией до зрелых форм клеток нейтрофильного ряда. Наследственная нейтропения (нейтропения, обусловленная дефицитом гуморальных плазменных факторов) характеризуется также резким торможением созревания миелоцитов и уменьшением количества их зрелых форм в костном мозге. Гранулоцитопоэз быстро восстанавливается при введении КСФ-Г больным.

Для *циклической нейтропении* присуща четкая цикличность рецидивов заболевания, выражающаяся в появлении, обычно через каждые 3 недели, нейтропении, часто сопровождающейся нарушением воспроизводства тромбоцитов и эритроидных клеток. Количество нейтрофилов резко снижается в течение 1–3 дней. Нейтропения сохраняется около 3–5 последующих суток, после чего количество нейтрофилов начинает возрастать, восстанавливаясь до физиологического уровня. В период рецидива болезни у больных повышается риск развития инфекции, воспаления слизистых и лихорадки. В миелограмме больных во время рецидива обнаруживается торможение созревания нейтрофильных миелобластов и промиелоцитов, вследствие чего процентное содержание миелоцитов и других более зрелых форм нейтрофильной серии оказывается уменьшенным. КОК-ГМ и КОК-Г этих больных обнаруживают in vitro в присутствии КСФ-ГМ и КСФ-Г нормальную способность к пролиферации и дифференциации. Развитие циклической нейтропении связано с недостаточным воспроизводством КСФ, поэтому введение рекомбинантных КСФ дает хороший лечебный эффект при этом заболевании.

Врожденная нейтропения детей — крайне тяжело протекающее заболевание, обнаруживающееся уже в первые месяцы жизни ребенка. Гранулоцитопения обусловливает глубокую депрессию неспецифической резистентности у больных детей, что приводит их к ранней гибели из-за легкой поражаемости микробными и вирусными инфекциями. КОК-ГМ и КОК-Г этих больных в присутствии ИЛ-3, КСФ-ГМ и КСФ-Г обнаруживают нормальный пролиферативный и дифференциальный потенциал, что позволяет связать это заболевание с рано проявляющейся недостаточной продукцией КСФ в организме ребенка.

Выраженная нейтропения и моноцитопения, угнетение пролиферации и дифференциации КОК-ГМ, КОК-Г и КОКмон., угнетение антибактериальной функции нейтрофилов и макрофагов в сочетании с депрессией клеточных и гуморальных звеньев иммунитета делают бактериальную, часто генерализованную инфекцию ведущей причиной гибели больных *при остром термическом поражении*. В развитии этих нарушений гемопоэза важную роль играет резко уменьшенное воспроизводство КСФ, а также сниженная к ним чувствительность КОК у больных в послеожоговом периоде. Введение им КСФ-ГМ, КСФ-Г и КСФмон. активирует грануло-моноцитопоэз, повышает бактериальную функцию лейкоцитов и устойчивость организма к инфекции.

Моноцитопения (т. е. содержание моноцитов менее 300/мкл крови у взрослых) является одним из следствий гипоплазии кроветворной ткани (при апластической анемии и др.), связанной с нарушением функции гемопоэтических КОК. Моноцитопению вызывает лечение больных преднизолоном (глюкокортикоиды препятствуют выходу моноцитов из костного мозга в кровь, хотя продукция моноцитов в костном мозге и сохраняется).

За адгезию нейтрофилов и моноцитов к поверхности эндотелиальных клеток ответственны их поверхностные рецепторы — интегрины СД18, СД11a, СД11b, СД11c и селектины СД62 и СД62Е. Нарушение функций этих рецепторов ведет к неспособности указанных клеток прикрепляться к эндотелию капилляра, а затем мигрировать из сосуда в зону проникновения патогенного агента. В результате развиваются тяжелые гнойные рецидиви-

рующие инфекции. Например, это имеет место при врожденном заболевании фагоцитарной системы — *«синдроме недостаточности лейкоцитарной адгезии»*, связанном с отсутствием или слабым представительством интегрина СД18 на нейтрофилах. В результате нейтрофилы не проникают в инфицированные ткани, и у больных развивается длительная хроническая инфекция (вирусная, грибковая и бактериальная). Киллинг (уничтожение) поглощенных нейтрофилами и макрофагами микроорганизмов снижен у людей с недостаточным белковым питанием, при приеме цитостатиков и нестероидных препаратов, он временно снижен у новорожденных. Замедленное уничтожение микроорганизмов в лейкоцитах вызывает развитие длительной хронической инфекции.

Лимфоцитопения. Лимфоцитопения, то есть уменьшение количества лимфоцитов ниже 1500/мкл крови у взрослого и ниже 3000/мкл крови у детей, выражается прежде всего в уменьшении Т-клеток, поскольку эти клетки преобладают среди лимфоцитов крови (в физиологических условиях на их долю приходится от 90 до 70% всех лимфоцитов крови). Лимфоцитопения может быть вызвана повышенными потерями или перераспределением лимфоцитов, а также угнетением их воспроизводства. Потери лимфоцитов может вызывать, например, интестинальная лимфангиэктазия (стойкое резкое расширение лимфатических сосудов), влекущая усиление существующего и в физиологических условиях выхода лимфоцитов путем диапедеза в просвет тонкого кишечника, аппендикса и, маловыраженно — в толстом кишечнике. В силу высокой радиочувствительности лимфоцитов, после облучения организма развивается лимфоцитопения, предшествующая нейтропении и тромбоцитопении. Острый стресс, усиливающий секрецию глюкокортикоидов, или же лечение больных глюкокортикоидами вызывает лимфоцитопению, благодаря способности этих гормонов усиливать выход лимфоцитов из сосудов во внеклеточную жидкость, стимулировать лизис и угнетение пролиферации чувствительных к глюкокортикоидам субпопуляций лимфоцитов («короткоживущих» малых лимфоцитов). Выраженная лимфоцитопения при глубоком дефиците Т5+/Т8+-клеток (цитотоксическая/субпрессорная субпопуляция), а также Т4+-клеток (хелперы) характерна для врожденной аплазии тимуса, связанной с дефектом развития третьего и четвертого жаберных карманов в ходе эмбриогенеза, вызывающего аплазию тимуса и паратиреодных желез. Хотя уровни иммуноглобулинов остаются в пределах физиологической нормы, дети, родившиеся с этим дефектом, подвержены вирусной, грибковой и бактериальной инфекции, которая часто оказывается неизлечимой. Лимфоцитарная и иммунная функции у таких больных успешно восстанавливаются трансплантацией эмбрионального тимуса. Дефицит Т-клеток может возникать при наследственно обусловленной недостаточности фермента пуриннуклеозидфосфорилазы, что приводит к избирательному накоплению в Т-клетках токсичного для них метаболита — диоксигуанозинтрифосфата. Выраженный дефицит Т- и В-клеток в крови обнаруживается при недостаточности фермента аденозиндеаминазы (так называемый *«тяжелый комбинированный иммунодефицит швейцарского типа»*). Накапливающийся в Т- и В-клетках деоксиаденозин действует на них токсически. Развивающийся тяжелый иммунодефицит приводит к гибели детей от различных инфекций в первые два года жизни. Трансплантации аллогенного костного мозга, формируя пул здоровых СКК, предшественниц Т- и

В-клеток, эффективно компенсируют этот дефект. Переливание эритроцитов подобным больным оказывает положительный лечебный эффект, так как аденозиндеаминаза, содержащаяся в эритроцитах донора, разрушает деоксиаденозин, циркулирующий в плазме крови.

Недостаточное количество в крови нормальных В-клеток или нарушенная их дифференциация (наличие дефекта В-клеток) сопровождаются снижением уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови или даже агаммаглобулинемией. Этими обстоятельствами вызваны сцепленные с нарушением Х-хромосомы агаммаглобулинемия, транзиторная гипогаммаглобулинемия у детей, поздно формирующаяся гипогаммаглобулинемия, селективная недостаточность иммуноглобулинов (Ig A, G, M), гипогаммаглобулинемия, сопровождающая тимому. Сцепленная с Х-хромосомой агаммаглобулинемия поражает мужчин и связана с дефектом В-клеток. В-клеточные зоны вторичных лимфоидных тканей оказываются у них депопулированы при сохранных Т-клеточных зонах. Количество лимфоцитов в крови остается в нормальных пределах, но содержание иммуноглобулинов резко снижено. Характерным для больных оказываются поражения рекурентными инфекциями, часты воспаления легких. Лечебный эффект оказывают иммуноглобулины, вводимые больным парентерально.

Транзиторная гипогаммаглобулинемия детей характеризуется недостаточным синтезом Ig G и Ig M в течение первого, а Ig A — в течение и второго года жизни ребенка. Количество Ig A и Ig G оказывается в 2–3 раза ниже, чем у взрослых людей. Иммунодефицит самостоятельно ликвидируется обычно к двум годам жизни ребенка. Однако, особенно в течение первого года жизни, у детей резко снижена устойчивость к инфекции.

Поздно формирующаяся гипогаммаглобулинемия обычно возникает у людей после 20 лет жизни и связана с нарушением дифференциации В-лимфоцитов в плазматические клетки. Ее развитие сопровождается часто повторяющимися инфекциями верхних дыхательных путей и легких, аутоиммунными нарушениями клеток крови, расстройствами функций желудочно-кишечного тракта.

Избирательный дефицит иммуноглобулинов — наиболее часто Ig A, развивается при анафилактических реакциях на Ig A, присутствующий в вводимой больному плазме, и связан с наличием антител против Ig A. У людей с дефицитом Ig G выражена склонность к развитию повторных инфекций органов дыхания.

Тромбоцитопения. Тромбоцитопения (содержание тромбоцитов в крови взрослого ниже $150 \cdot 10^9$/л) может формироваться у человека в силу сниженной продукции тромбоцитов в костном мозге; вследствие недостаточной продукции цитокинов (КСФмег., тромбоцитопоэтина (ИЛ-6)); дефицита соединений, поддерживающих тромбопоэз (B_{12}, B_9); в результате угнетающих воздействий на костный мозг; из-за разрушения тромбоцитов иммунными механизмами.

Так, тяжелая врожденная тромбоцитопения у детей может на протяжении ряда лет корректироваться введением плазмы здоровых людей, благодаря наличию в ней тромбопоэтина (ИЛ-6). Вследствие его дефицита, в организме больных нарушен процесс созревания мегакариоцитов до тромбоцитогенной стадии. Сниженной продукцией ИЛ-6 у больных с запущенной формой злокачественной опухоли объясняется торможение эндомитозов

мегакариоцитов, созревания их цитоплазмы и, как следствие, тромбоцитопении. Действительно, введение им рекомбинантного ИЛ-6 стимулирует тромбоцитопоэз.

Недостаточная продукция цитокинов после трансплантации костного мозга может поддерживать тромбоцитопению у больных, серьезно осложняя исход лечения. С целью ее предупреждения трансплантируемые больным КОК инкубируют (за 3 дня) до пересадки в присутствии ИЛ-3, КСФ-ГМ, стимулируя развитие ранних КОКмег. В результате у больных после трансплантации костного мозга подъем количества тромбоцитов в крови начинается на несколько дней раньше. Выраженная тромбоцитопения (часто тяжелая), связанная с нарушением созревания мегакариоцитов, возникает при пернициозной анемии. Она вызвана дефицитом витамина B_{12} (или фолиевой кислоты). После введения этих витаминов в организм тромбоцитопоэз восстанавливается. Хроническая интоксикация алкоголем может вызвать тромбоцитопению, связанную как с его прямым токсическим действием на мегакариоциты, так и способностью нарушать метаболизм витаминов B_{12} и B_9.

Угнетение образования тромбоцитов вследствие токсического эффекта на мегакариоциты вызывают тиазидовые диуретики у чувствительных к ним людей: у 35% лиц, принимающих эти диуретики, количество тромбоцитов снизилось до 100000/мкл крови, а у некоторых из них до 8000/мкл крови. Понижает продукцию тромбоцитов, вызывая тромбоцитопению, лечение интерфероном или эстерогенами (инъекции диэтилстилбестрола) и др. У здоровых женщин отмечаются циклические нарушения количества тромбоцитов в крови в течение двух недель, предшествующих менструации. Угнетение тромбоцитопоэза вызывают виральная инфекция (что, например, наблюдается при вакцинации живой коревой вакциной), миелосупрессивные препараты (миолосан, цитарабин). Тромбоцитопения может быть следствием усиленного разрушения кровяных пластинок под влиянием антител. Так, механизмы разрушения кровяных пластинок у новорожденных напоминают таковые при гемолитической болезни новорожденных: во время беременности или во время родов тромбоциты плода поступают в организм матери и иммунизируют его. Антитела матери против антигенов тромбоцитов плода поступают через плаценту и разрушают кровяные пластинки, вызывая тромбоцитопению у новорожденного. Этот конфликт формируется при несовместимости мать/плод по антигенам тромбоцитов, контролируемых системой HLA тканевых антигенов.

Причиной повышенного разрушения тромбоцитов у плода может быть также инфицирование матери вирусами цитомегалии и кори, врожденный сифилис и токсоплазмоз. Многие лечебные препараты (хинидин, дигитоксин, сульфонамиды и др.) могут стимулировать разрушение тромбоцитов либо взаимодействуя с антигенными группами тромбоцитов, либо стимулируя выработку антител с последующим воздействием комплекса «препарат + антитело» с тромбоцитами, вызывая их агглютинацию, фиксацию на них комплемента и разрушение этих клеток.

Тромбоцитопения развивается у больных со *спленомегалией*. Замедленное прохождение тромбоцитов по извитым кордам нормальной селезенки приводит к тому, что до 30% всех циркулирующих пластинок в крови оказываются временно изъятыми из кровотока. В увеличенной селезенке может задерживаться до 80% и даже до 90% всех тромбоцитов. Этот дефицит тромбо-

цитов в крови не компенсируется их возросшей продукцией костным мозгом, что вызывает резкую тромбоцитопению. Допускается также способность в ряде случаев спленомегаличной селезенки чрезмерно угнетать тромбоцитопоэз в костном мозге (явление гиперспленизма).

Если у взрослого человека число тромбоцитов находится между $100 \cdot 10^9$/л и $150 \cdot 10^9$/л крови, то время кровотечения остается у него в пределах физиологической нормы и клиническая симптоматика нарушения тромбоцитарного (первичного) гемостаза отсутствует. Однако при снижении числа тромбоцитов до $(50–100) \cdot 10^9$/л у больного возможно появление петехий, умеренное удлинение времени кровотечения из поврежденных травмой тканей. При содержании кровяных пластинок в крови от $50 \cdot 10^9$/л до $20 \cdot 10^9$/л даже при небольших ушибах появляются кровоизлияния в виде кожной пурпуры, возникают кровотечения при повреждении слизистых оболочек. При снижении количества тромбоцитов ниже $20 \cdot 10^9$/л крови могут возникать самопроизвольные, внезапные кровотечения в желудочно-кишечном тракте, мочеполовых путях, внутричерепные.

Тромбоцитарный гемостаз может нарушаться и при физиологическом количестве тромбоцитов в крови, если последние имеют структурные и функциональные дефекты. Так, время кровотечения удлиняется при дефектах адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушениях реакции высвобождения тромбоцитами медиаторов гемостаза, при недостаточности функции накопления и хранения медиаторов агрегации тромбоцитов их гранулами.

Дефекты адгезии тромбоцитов имеют место при классической форме *болезни Виллебранда*, связанной с резко нарушенным синтезом фактора Виллебранда в эндотелии сосудов. Сниженное содержание этой адгезивной молекулы в стенке сосуда препятствует адгезии тромбоцитов на его поврежденной поверхности, формирование тромбоцитарного гемостаза оказывается нарушенным.

Адгезия тромбоцитов понижена и при *синдроме Бернара-Сулье* (геморрагическая тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье) вследствие сниженного содержания в мембране тромбоцитов адгезивного рецептора-гликопротеина Ib, также взаимодействующего с фактором Виллебранда и обеспечивающего приклеивание тромбоцита к субэндотелию поврежденного сосуда. Этот дефект влечет кровоточивость сосудов микроциркуляторного русла, варьирующую от легких и скрытых форм до тяжелых и даже смертельных случаев болезни.

Дефект агрегации тромбоцитов при *тромбоастении Гланцмана* вызван пониженным содержанием в мембране тромбоцитов комплекса гликопротеинов IIb–IIIa, необходимых для связывания на поверхности тромбоцитов стимуляторов их агрегации и фибриногена. В результате этого дефекта ретракция и плотность тромбоцитарного сгустка оказываются резко ослабленными, возникает кровоточивость микроциркуляторного русла в разных тканях, в том числе могут быть кровоизлияния в оболочку и ткань мозга, в сетчатку глаза.

Резкое ослабление *дегрануляции тромбоцитов* (т. е. высвобождение содержимого гранул этих клеток — АДФ, фактора 4, серотонина и др.) также, как и нарушение образования тромбоксана A_2 в мембране тромбоцитов, приводит к ранней и быстрой дезагрегации тромбоцитов в районе поврежденного микрососуда, препятствует формированию второй волны агрегации тромбо-

цитов. В результате у больных повышена кровоточивость, проявляющаяся как развитием «немотивированных» петехий и синяков, так и постоянных кровотечений из десен, носа и матки.

Нарушения *депонирующей функции плотных гранул, α-гранул I или II типа* носят наследственный и врожденных характер и также сопровождаются нарушением тромбоцитарного гемостаза, являясь причиной повышенной кровоточивости.

6.4. Физиологические основы применения гемопоэтических гормонов (цитокинов)

Техника рекомбинантных ДНК и РНК позволила получать КСФ в больших количествах с помощью гибридом, что обусловило их широкое применение в гематологии и онкологии.

Рекомбинантный эритропоэтин. Рекомбинантный эритропоэтин получен благодаря его выработке овариальными клетками китайского хомячка, в которые был встроен участок ДНК человека, ответственный за синтез эритропоэтина. К 1994 году рекомбинантный эритропоэтин с лечебной целью был с успехом использован более чем в 50 странах мира для лечения анемий, сопровождающих хроническую почечную недостаточность, хронические заболевания (СПИД, ревматоидный артрит, рак). Его применение позволило уменьшить объемы переливаемой крови больным, подвергающимся операциям на сердце или ортопедическим операциям. Успешным оказалось применение рекомбинантного эритропоэтина и с целью возбуждения эритропоэза у преждевременно родившихся детей, у которых эритропоэтическая функция почек оказывается еще «не включенной», в силу незрелости последних. Это вызывает тяжелую анемию, требующую в клинической практике многочисленных переливаний крови.

Применение рекомбинантного эритропоэтина, стимулирующее процессы пролиферации и созревания эритроидной ткани, требует одновременного введения и организм больного и его кофакторов — железа, фолиевой кислоты и витамина B_{12}, т. к. активированный эритропоэз увеличивает их потребление.

Оказалось также, что внутривенное или подкожное введение эритропоэтина должно проводиться при обязательном контроле величины гематокрита с тем, чтобы его прирост не превышал 3–4% в месяц, а в конце лечения — оптимальной для вязкости крови величины гематокрита, равной 36%. Такой режим инъекции эритропоэтина, в частности, больным с хронической почечной недостаточностью, связан с тем, что после его применения объем плазмы имеет тенденцию к уменьшению, в то время как эритроцитарная масса нарастает, а общий объем крови сохраняется относительно постоянным. Одновременно эритропоэтин стимулирует тромбоцитопоэз, увеличивая содержание тромбоцитов в крови на 10–20%. Поэтому постепенное повышение гематокрита предупреждает нежелательные резкие изменения вязкости крови.

При лечении анемии, сопровождающей хроническую почечную недостаточность, темп прироста эритроцитарной массы после инъекций эритропоэтина может быть заторможен в случае отсутствия одновременного назначения препаратов железа (применение эритропоэтина быстро истощает функ-

циональный резерв железа в организме больного), а также в случае одновременно имеющейся у больного и интеркурентной инфекции. Последняя стимулирует продукцию медиаторов воспаления таких, как ИЛ-1, опухольнекротизирующий фактор или интерферон, снижающих чувствительность костного мозга к эритропоэтину. В этом случае необходимо увеличивать дозу вводимого больному эритропоэтина.

При анемиях, сопровождающих такие хронические заболевания, как ревматоидный артрит, злокачественные опухоли, СПИД, имеет место резко сниженный уровень эритропоэтина в крови по сравнению с тем, который должен бы компенсаторно сопровождать дефицит гемоглобина и эритроцитов при анемиях подобной глубины. Объясняется это тем, что хроническое воспаление сопровождается усиленным высвобождением макрофагами в кровь ИЛ-1 и опухольнекротизирующего фактора, понижающих продукцию эритропоэтина, снижающих чувствительность костного мозга к этому гормону, тормозящих использование костным мозгом тканевого запаса железа, что вызывает эритроидную гипоплазию костного мозга, сниженное поступление ретикулоцитов в кровь.

Действительно, введение рекомбинантного эритропоэтина больным с анемией, сопровождающей ревматоидный артрит, со СПИДом, имевшим концентрацию эритропоэтина в крови ниже 500 мЕД/мл и лечившихся одновременно зидовадином, а также анемизированным больным со злокачественными опухолями, значимо улучшало показатели эритрона и общее состояние больных. Лечение анемий, сопровождающих ревматоидный артрит, требует больших доз эритропоэтина. Это предполагает, что чувствительность к эритропоэтину при этой форме заболевания оказывается ниже, чем, например, при анемии, сопровождающей хроническую почечную недостаточность.

Рекомбинантные КСФ-Г, КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-2, ИЛ-6. Рекомбинантные КСФ-Г и КСФ-ГМ были получены на основе клонирования участков ДНК человека, ответственных за синтез этих цитокинов в бактериальной клетке (Escherichia coli) или в клетках млекопитающих (овариальная клетка китайского хомячка). Успешным оказалось применение рекомбинантных форм этих гормонов — рКСФ-Г и рКСФ-ГМ — с целью стимуляции кроветворения, угнетенного химиотерапией, применяющейся при лечении злокачественных опухолей (например, рака легкого с применением циклофосфамида или лейкозов). Примененная химиотерапия вызывала гранулоцитопению (нейтропению), резко увеличивающую риск вирусной и микробной инфекции. Например, риск развития инфекции достигает 100% у больных, если вследствие применения миелодепрессивной химиотерапии количество гранулоцитов снижается в крови ниже $0{,}1 \cdot 10^9$/л. Показателем резко увеличивающегося риска возникновения инфекции оказывается снижение нейтрофилов до 500—100/мм^3 у больных во время миелоапластических воздействий, предшествующих трансплантации костного мозга. Парентеральное введение одного рКСФ-Г или в сочетании с рКСФ-ГМ больным с нейтропенией, вызванной химиотерапией, уменьшало продолжительность и глубину развившейся нейтропении. С повышением уровня нейтрофилов в крови больных уменьшался и риск развития инфекции. При этом у этих больных не только увеличивалось количество нейтрофильных лейкоцитов в крови, но и возникал «сдвиг влево» в их формуле, в периферической крови

возрастало содержание КОК всех линий кроветворения, в костном мозге увеличивалась доля клеток белого ряда, возрастало количество про- и миелоцитов. Нейтрофилы периферической крови увеличивали цитотоксическую активность, а у моноцитов стимулировалась продукция опухольнекротизирующего фактора и интерферона.

Эти свойства рКСФ-Г и рКСФ-ГМ обусловили их применение и лечебные эффекты при СПИДе, апластической анемии и миелодиспластическом синдроме, характеризующихся снижением уровня нейтрофилов в крови и соответственно пониженной устойчивостью больных к инфекции. Применение КСФ-миелоидных рКСФ-ГМ и рКСФ-Г оказалось эффективным при циклической нейтропении, при врожденной нейтропении у детей. Положительные лечебные эффекты получены при сочетанном применении рекомбинантного некротизирующего опухоль фактора и миелоидных КСФ у больных со злокачественными опухолями. Способность рИЛ-3, рКСФ-ГМ, рКСФ-Г усиливать пролиферацию и дифференциацию КОК обусловило применение этих рекомбинантных цитокинов при трансплантациях костного мозга, начиная с 5-го дня после инфузии СКК больному, подвергнутому миелоаплатическим воздействиям.

Сочетанное применение рИЛ-3 и рКСФ-ГМ позволяет восстановить до нормального уровня функцию моноцитов-макрофагов (секрецию ими ИЛ-1β, ОНФ-α, ИЛ-6, ИЛ-8, кислородных радикалов), угнетенную у больных с миелодиспластическим синдромом. Одновременно до нормальных пределов восстанавливалось и количество моноцитов в крови больных. рИЛ-6, вводимый больным (внутривенно или подкожно), резко ускоряет созревание мегакариоцитов в костном мозге, что выражается в конце курса инъекций как в увеличении среднего размера (диаметра) мегакариоцитов — с 48,8 μ до 61,6 μ, так и в увеличении числа тромбоцитов в крови больных в 1,7—4,1 раза. Рекомбинантный ИЛ-2 (рИЛ-2), вводимый подкожно больным с метастазами рака, с острым миелолейкозом после аутотрансплантации костного мозга или же в период второй ремиссии этого заболевания, стимулирует активность В-клеток, в частности, естественных киллеров, продукцию эндогенных ОНФ-α, ИЛ-6 и интерферона-γ. Это создает противоопухолевый и «антилейкемический» эффект, увеличивает продолжительность ремиссии и даже делает ее полной.

Знание роли цитокинов, производных некоторых витаминов в регуляции гемопоэза формирует и новые подходы к лечению тяжелых болезней крови у человека. К веществам, индуцирующим созревание гемопоэтических клеток-предшественниц, относятся не только унипотентные КСФ, но и ретиноевая кислота, интерферон-α, витамин D_3 и др. Клинические наблюдения показали, что лейкозные клеточные линии, являющиеся «материальным субстратом» некоторых форм лейкозов индуцируются к созреванию до стадии зрелых гранулоцитов и макрофагов вышеуказанными физиологическими регуляторами. Например, ретиноевая кислота (производное витамина А — ретинола) индуцирует дифференциацию бластов при остром промиелоцитарном лейкозе. Это сделало эффективным ее применение в клинике для лечения больных с указанной формой лейкоза: ремиссия была достигнута у 64—96% пациентов, у которых после назначения ретиноевой кислоты нормализовалось количество лейкоцитов, формула белой крови, миелограмма и цитогенетические характеристики миелоидных клеток крови.

Интерферон-α оказался эффективным средством лечения больных с волосатоклеточным лейкозом (хронический лимфолейкоз. Название связано с неровным фестончатым краем цитоплазмы лимфоцитов, напоминающим волоски или ворсинки). Интерферон-α активирует дифференциацию лейкозных клеток до зрелых форм, модулируя их генетическую программу с блокированием аутокринной продукции стимуляторов роста и их рецепторов в этих лейкозных клетках.

6.5. Физиологические основы пересадки костного мозга

Успехи в расшифровке природы трансплантационного иммунитета, структуры и функций главного комплекса гистосовместимости, функции стволовых кроветворных клеток, крупные достижения технологий тестирования на гистосовместимость при подборе пары «донор — реципиент», сделали реальным лечение пересадкой костного мозга больных с гематологическими онкологическими заболеваниями, иммунодефицитными синдромами, энзимопатиями и др. В строгом смысле слова, под пересадкой костного мозга следует понимать *пересадку стволовых кроветворных клеток тканевосовместимому реципиенту.*

Структура и функции главного комплекса гистосовместимости. Генетический контроль иммунных реакций у человека осуществляется генами системы HLA (Human Leucocyte Antigens), относящейся к главному комплексу гистосовместимости. Продукты генов главного комплекса гистосовместимости являются антигенами, содержащимися на мембранах почти всех клеток организма, включая лейкоциты, тромбоциты, СКК и гемопоэтические клетки-предшественницы разных линий. Иммунная система организма использует эти антигены для распознавания «своих» и «чужих» антигенов, что и вызывает реакцию иммунной системы, направленную на отторжение чужеродной ткани, распознанную по наличию «чужих» антигенов. Например, отторжение аллотрансплантата, то есть трансплантата, полученного от генетически отличной особи того же вида, что и реципиент.

Практически каждый локус гистосовместимости кодирует определенную молекулу клеточной поверхности, стимулирующую отторжение чужеродного трансплантата. Контакт с этими молекулами иммунных клеток реципиента обнаруживает отличие специфичности антигенов донора от клеток реципиента. Поэтому в случае отсутствия у реципиента гена гистосовместимости, имеющегося у донора, происходит отторжение трансплантата. С другой стороны, иммунные клетки трансплантата, взаимодействуя с генетически чужеродными антигенами HLA реципиента, могут вызывать реакцию трансплантата против реципиента, также оканчивающуюся отторжением трансплантата. Поэтому точная идентификация антигенов клеточной поверхности является необходимым условием для осуществления успешных пересадок костного мозга, почек, других тканей организма от одного человека другому на основе подбора идентичных или мало различающихся по системе HLA) пар «донор — реципиент».

К физиологическим функциям HLA относят и регулирование нормальных иммунных ответов организма, обеспечиваемых специфическими клеточными взаимодействиями; регулирование продукции гуморальных антител и воспроизводства субпопуляций Т-лимфоцитов — киллеров, хелперов и

супрессоров; биосинтеза ряда компонентов комплемента (C2, C4F и C4S); иммунологический надзор; регулирование эмбриогенеза и дифференцировки тканей; регулирование синтеза и уровня стероидных гормонов. Гены HLA расположены на коротком плече 6-й хромосомы и ведут себя как элементарная генетическая единица. Система HLA включает локусы A, B, C и область D, которая состоит из локусов D, DR, DQ и DP.

Между локусами HLA-B и областью HLA-D располагаются гены, контролирующие некоторые компоненты системы комплемента — продукты C2, C4 и BR, а также гены для ферментов гликозилазы, фосфоглюкомутазы-3 и 21-гидроксилазы. Комбинацию генов главного комплекса гистосовместимости, наследуемых с одной хромосомой одного из родителей, называют *гаплотипом*.

Антигены HLA делят на два класса. К первому классу относят антигены HLA, контролируемые генами локусов A, B, C, а ко второму — антигены, контролируемые областью HLA-D, объединяющей локусы HLA-DR, HLA-DQ и HLA-DP. Все локусы системы HLA отличаются выраженным полиморфизмом, что объясняет существование у людей многочисленных альтернативных вариантов генов одних и тех же локусов (аллелей), и, следовательно, многочисленных специфичностей антигенов, контролируемых аллелями каждого из локусов. Специфичностями называют выявляемые с помощью антител индивидуальные детерминанты, по которым различают аллельные формы продуктов, синтез которых контролируется генами HLA.

У человека антигены I класса найдены почти на всех клетках тканей организма, за исключением эритроцитов. Они имеют общую структуру, состоящую из тяжелой цепи гликопротеидов с молекулярной массой 44 000 Дальтон, нековалентно соединенной с полипептидом β_{2m}-микроглобулином, массой в 12 000 Дальтон, ген которого локализован на 15-й хромосоме. Антигены II класса имеют более ограниченное распространение на клетках организма. Они обнаружены на B-лимфоцитах, моноцитах и макрофагах, антигенпредставляющих клетках, гранулоцитах и эритроидных клетках-предшественницах, эндотелиальных клетках и активированных Т-клетках. Антигены II класса являются также гликопротеинами, состоящими из α- и β-нековалентно соединенных цепей с молекулярной массой 34 000 и 29 000 Дальтон соответственно.

Оказалось, что быстрое и полное отторжение трансплантата, разрушение его клеток обусловливают иммунные клетки, контролируемые локусами I класса главного комплекса гистосовместимости. Обнаружив антигены отличной от них специфичности на поверхности пересаженных клеток, они обеспечивают резкую стимуляцию образования антител, реагирующих с антигенами главного комплекса гистосовместимости на клетках донора, а также клеточные реакции лимфолиза (цитотоксичные эффекты Т-лимфоцитов против клеток донора).

К физиологическим функциям, связанным с антигенами II класса, относят обеспечение взаимодействий между Т-лимфоцитами, B-лимфоцитами и макрофагами, необходимых для развертывания иммунных реакций. Гены II класса HLA ответственны за реакцию «трансплантат против хозяина», они стимулируют реакцию бласттрансформации в смешанной культуре лимфоцитов.

Тестирование гистосовместимости и подбор пары «донор — реципиент» костного мозга. Продукты генов HLA-A, B и C определяют серологическими

методами, то есть типируют с помощью антисывороток. Серологически выявляются специфичности продуктов генов HLA-DR и HLA-DQ на изолированных В-лимфоцитах. Антигены, контролируемые HLA-D, обнаруживаются по клеточной реакции в смешанной культуре лимфоцитов, заключающейся в том, что при смешивании лимфоидных клеток от особей одного и того же вида (человека или животных), но несовместимых по аллелям главного комплекса гистосовместимости, лимфоидные клетки каждой из особей стимулируют друг друга и трансформируются в бласты. Специфичности, контролируемые HLA-DP, обнаруживают с помощью теста примированных (т. е. первично иммунизированных антигенами донора) лимфоцитов.

Однако накопление мирового опыта тестирования гистосовместимости тканей с целью подбора совместимых пар «донор — реципиент» для трансплантации костного мозга выявило ряд недостатков вышеуказанных приемов типирования. Оказалось, что отдельные антигены, взаимодействующие с антисывороткой, являются перекрестнореагирующими (например, антигены, контролируемые аллелями A_2 и A_{28}), что может привести к ошибке типирования по HLA-A. Выявлены также антигены, определяемые серологически и относимые к определенному аллелю соответствующего локуса, но не представленные тем не менее единой молекулярной структурой. Это связано с тем, что ряд аллелей оказывается представлен в нескольких аллельных вариантах. Например, имеются 7 различных вариантов аллеля B_{27}, каждый из которых кодирует аминокислотную последовательность, формирующую антигенную специфичность, распознаваемую Т-клетками. Несвоевременное распознавание этих антигенных особенностей может привести к неудаче при трансплантации костного мозга. Серологическое типирование и смешанная лимфоцитарная культура не различают также и все варианты аллелей II класса HLA.

Более точными, по сравнению с методами серологического типирования тканей, являются типирования антигенов на основе их изоэлектрического фокусирования. Так, среди 55 антигенов HLA-A и B, определенных первоначально серологически, выявлено 93 изоэлектрических фокусирования, т. е. 93 молекулы антигенов.

Молекулярный анализ структуры системы HLA улавливает различия продуктов аллелей различных локусов по отдельным аминокислотам, например, в молекулах, контролируемых HLA-B-локусом. Между тем, игнорирование этого различия (не определяемого серологически) в продуктах HLA-B-локуса у донора костного мозга и его реципиента в клинике, приводит к отторжению трансплантата, т. к. Т-клетки способны это различие распознать. Применение методов молекулярного типирования (олиготипирования) генов HLA снизило риск развития острой реакции «трансплантат против хозяина» как при родственных, так и неродственных пересадках костного мозга.

Подбор пары «донор — реципиент» для пересадки костного мозга. Каждый человек наследует один гаплотип от матери и другой — от отца. Отсюда следует, что реципиент, имеющий родственного донора, например, сибсы (братья и сестры от одной пары родителей) имеют большую вероятность приживания трансплантата, благодаря подбору родственной пары «донор — реципиент» оптимальной по совместимости локусов HLA. Сказанное объясняет, почему пересадка тканей (в т. ч. костного мозга) преимущественно произво-

дилась от родственных доноров. Например, в США, в Сиэтле, к декабрю 1985 года трансплантация костного мозга была произведена 259 больным, донорами которых служили 116 матерей и отцов и 113 братьев и сестер. Однако далеко не каждый больной может иметь родственного донора костного мозга. Например, в Северной Америке в 1992 году менее 30% больных, нуждающихся в этом методе лечения, имели совместимую по HLA родственную пару.

Совершенствование методов типирования, создание национальных и межнациональных картотек протипированных по HLA доноров-добровольцев сделало реальными пересадки костного мозга от неродственных реципиентам доноров, в качестве средства лечения больных лейкемиями, другими заболеваниями лимфо-гематологической системы. В качестве примера приведем опыт реализации *национальной программы доноров костного мозга* (НПДКМ) в США, целью которой была подготовка резерва протипированных по системе HLA и учтенных картотекой волонтеров. В декабре 1987 года реализация этой программы способствовала первой успешной неродственной трансплантации костного мозга. К июню 1992 года в соответствии с НПДКМ было протипировано свыше 600 тысяч добровольцев-доноров по HLA-A и B и около 100 тысяч из них — по HLA-DR. Благодаря этому, резко возросла возможность быстрого подбора пары «донор — реципиент» по HLA-A, B, DR. Так, если такая возможность была реальной лишь для 10–15% больных в 1987 году, то к июню 1992 года возможность нахождения нужного донора стала реальной для 40–45% больных. Это позволило провести за эти годы свыше 1200 пересадок костного мозга.

Селекция и трансплантация стволовых кроветворных клеток. В основе пересадки костного мозга, точнее, стволовых кроветворных клеток, лежат методы идентификации нормальных гемопоэтических стволовых кроветворных клеток человека. Это позволяет отличать их от других ядросодержащих клеток костного мозга и периферической крови, выделять, а затем вводить реципиенту стволовые кроветворные клетки (СКК). СКК распознаются с помощью моноклональных антител CD 34, которые «узнают» эпитопы (отдельные антигенные детерминанты) на их мембране. Такой антигенной детерминантой для СКК является гликопротеин с молекулярной массой 110 килоДальтон. СКК, «опознанные» моноклональными антителами CD 34, обозначаются как CD 34+ (положительные). Другие антитела, способные «узнавать» антигены, характерные для клеток-предшественниц различных линий кроветворения (миелоидной, лимфоидной и др.) не фиксируются на СКК, т. е. СКК остается линейнонегативной клеткой, что обозначается как lin−. Для 34+/lin− характерна также низкая экспрессия антигенов Thy-1 (Thy-1^{10}), обнаруживающихся на ранних тимоцитах, Т- и В-клетках, а также недостаточная экспрессия антигенов HLA-DR (DR−), CD 38 (антиген тимоцитов) (CD 38−) и CD 45 (антиген Т-хелперов). Морфологически эти клетки являются малыми гипогранулярными лимфоцитами и обычно находятся в стадии G_0 клеточного цикла. На долю популяции 34+/lin− у человека приходится не более 0,1% ядросодержащих клеток костного мозга.

Трансплантация клеток костного мозга, не имеющих антигена CD 34 на их поверхности, заканчивается неудачей, реконструкции гемопоэза не происходит. Источниками для сбора 34+/lin− служат костный мозг и периферическая кровь подобранного донора. Получаемая с помощью иммуноабсорбционной техники клеточная взвесь содержит до 55–80% CD 34+-кле-

ток. Она содержит также КОК-ГММЭ, КОК-ГМ, БОЕ-Э. Перспективным источником донорских СКК представляется трупный костный мозг.

Аутологичная пересадка костного мозга. Для лечения некоторых заболеваний (например, хронического миелолейкоза, рака грудной железы) используют трансплантацию собственного костного мозга больного (т. е. аутологичную пересадку костного мозга) или СКК, выделенных из его же периферической крови. В случае *хронического миелолейкоза* (ХМЛ) из клеток костного мозга больного отбирают здоровые СКК, развитие которых не вызывает формирования лейкозных клеток. Возможность реализации этого подхода связана с тем, что в костном мозге больного ХМЛ существуют как злокачественные гемопоэтические клетки-предшественницы, поддерживающие развитие клона лейкозных клеток, так и доброкачественные СКК. Лейкозные клетки могут быть «опознаны» по характерному признаку — наличию в них филадельфийской хромосомы. У больных ХМЛ имеет место реципрокная транслокация между 22 и 9 хромосомами, приводящая к формированию филадельфийской хромосомы (Ph^1). В результате реципрокной транслокации маленький участок 9 хромосомы присоединяется к 22 хромосоме. Этот участок 9 хромосомы включает последовательности abl (c-abl). Участок генома bcr на 22 хромосоме с последовательностями abl из 9 хромосомы представляет собой специфическую, вызывающую развитие опухоли последовательность, онкоген, экспрессия которого вызывает у человека развитие хронического миелолейкоза. Наличие в геноме СКК-последовательностей bcr/abl можно выявить. Идентификация этих клеток производится с помощью одного из методов молекулярного типирования — полимеразной цепной реакции, которая и позволяет обнаружить эти ответственные за развитие лейкоза последовательности ДНК и рРНК. Указанный метод идентификации опухолевых клеток высокочувствителен: он позволяет выявить одну злокачественную лейкозную клетку (Ph^1+) из 10^5—10^7 нормальных (Ph^1-).

Опираясь на упомянутые выше подходы, из взвеси ядросодержащих клеток костного мозга или периферической крови больного отбирают 34+/lin−/Thy 1^{10} и 34+/lin−/DR−, не содержащие последовательностей bcr/abl клетки и после тотального облучения тела больного и (или) высокой дозы химиотерапии, вызывающих аплазию костного мозга, а также лейкозных клонов, производят, инфузию аутологичных гемопоэтических клеток, обеспечивающих долговременную продукцию миелоидных и лимфоидных клеток. Описанный выше метод выделения стволовых кроветворных клеток из костного мозга больных ХМЛ получил название *«положительной селекции»* доброкачественных стволовых кроветворных клеток.

Под приемом *«негативной селекции»* понимают обработку ядросодержащих клеток костного мозга или периферической крови больного лейкозом, содержащей как лейкозные клетки, так и доброкачественные стволовые кроветворные клетки, антилейкемическими агентами (например, 4-гидропероксициклофосфамидом или рекомбинантным интерфероном-γ), поражающими лейкемические клетки-предшественницы. После удаления использованных антилейкемических веществ из культивационной среды, в которой находились обрабатывавшиеся клетки, последние вводят прошедшему курс лечения (облучение, химиотерапия) хозяину. Метод негативной селекции имеет отрицательные стороны. Так, большие дозы антилейкемических пре-

паратов могут повреждать нормальные гемопоэтические СКК, что понижает возможность их приживания после возврата в организм хозяина. При негативной селекции могут сохранять жизнеспособность и малегнезированные СКК, которые после возвращения в организм хозяина способны восстанавливать лейкозный клон стволовых клеток и способствовать рецидиву заболевания.

Разработана технология *долговременных жидких культур костного мозга* (ДЖККМ), ставившая целью добиться размножения СКК человека вне организма, с последующей их трансплантацией больным лейкозом. Оказалось, что лейкемические клетки не сохраняют жизнеспособность в ДЖККМ — они погибают между 7–10 днями культивирования, но напротив, в культуре поддерживается рост и развитие нормальных СКК (данное положение подтверждено цитогенетическими исследованиями клеток). Это позволило, получив костный мозг больных лейкемией, культивировать его, а затем ретрансплантировать их СКК больным хозяевам, подвергшимся химиотерапии и Х-облучению с целью максимально полного разрушения их гемопоэтической ткани. Трансплантация СКК подкрепляется при этом введением различных рекомбинантных КСФ, поддерживающих жизнеспособность и пролиферацию СКК в организме.

Использование ДЖККМ в качестве источника СКК для трансплантации перспективно еще и потому, что в этих культурах не переживают Т-лимфоциты, то есть клетки, ответственные за развитие реакции «трансплантат против хозяина». Эта реакция не обусловливает успех трансплантации костного мозга больным с апластической анемией в 50% случаев. В связи с этим выдвигается идея использования ДЖККМ здоровых людей в качестве «универсального донора» гемопоэтических клеток. Действительно, в эксперименте на мышах различных линий показано, что попытка инъекции костномозговых клеток от мышей первой линии второй (реципиенты были предварительно облучены) с целью трансплантации закончилась неудачей, развитием тяжелой формы трансплантационной болезни. Однако инъекция клеток, полученных из ДЖККМ тех же доноров, сопровождалась приживлением СКК у 80% реципиентов с полной реконструкцией их миелоидных и лимфоидных линий, обеспечивающих реципиентам-мышам нормальную продолжительность жизни.

Успехи лечения больных с применением трансплантации костного мозга весьма значительны. Так, например, по данным госпиталя Ханершмидта в Лондоне, из 34 больных с хроническим миелолейкозом, которым в 1981–1983 годы был пересажен костный мозг от идентичных по HLA родственных доноров, к 1993 году 19 человек находились в состоянии полной ремиссии, полимеразная цепная реакция не обнаружила в их клетках иРНК bcr/abl последовательностей.

По данным Комитета по трансплантациям костного мозга общества детских гематологов Японии, с 1983 по 1992 годы в Японии была произведена пересадка костного мозга (аллотрансплантация, аутотрансплантация) 1330 детям, страдавшим разными формами лимфолейкоза. Свыше 80% детей, страдавших острым лимфолейкозом и подвергнутых этой форме лечения, более 5 лет не обнаруживали признаков заболевания, т. е. находились в состоянии устойчивой ремиссии.

Особенности функций трансплантированного костного мозга. В случае приживления трансплантата костного мозга, уже через 14–25 дней после трансплантации количество нейтрофильных лейкоцитов превышает 1000 клеток/мкл периферической крови и оказывается выше 5% среди ядросодержащих клеток костного мозга.

Много медленнее восстанавливаются иммунные функции гемопоэтических клеток после пересадки костного мозга и предшествующей депрессии иммунных функций реципиента. Большинство больных имеют недостаточность иммунной функции до 6–9 месяцев после аллогенной или аутологичной трансплантации костного мозга. У них отмечается гипогаммаглобулинемия.

Пациенты, прожившие после пересадки костного мозга один год без проявлений хронической болезни «трансплантат против хозяина», могут без реиммунизации формировать титры антител Ig G против столбнячного и дифтерийного токсина, коревого вируса, их иммунная система отвечает на вакцины гриппа, пневмококкового полисахарида, инактивированного поливируса, гепатита В, дифтерийного и столбнячного токсина, что указывает на восстановление ее функции.

Глава 7. Иммунная система и компенсация нарушенных функций*

Во внутренней среде организма существуют клетки и молекулы, специализированные на защитной функции. Те из них, которые присутствуют в организме еще до встречи с каким-либо болезнетворным микроорганизмом или чужеродной макромолекулой, называют факторами неспецифической защиты, так как они защищают организм от разных патогенных микробов, и их защитные функции лишены избирательности. Среди этих факторов неспецифической защиты особое место занимают *фагоцитирующие клетки крови и тканей*, а также особый класс лимфоцитов, получивших название *натуральные* (естественные) *киллеры*. Неспецифическую защиту организма обеспечивают также многочисленные молекулы, продуцируемые и секретируемые вышеназванными клетками, лимфоцитами, клетками печени. В крови постоянно циркулируют компоненты системы комплемента.

Наряду с этим, внутренняя среда организма защищена от проникающих в нее чужеродных макромолекул, в том числе от патогенных микробов, механизмами *специфического иммунного ответа*. Эти механизмы приобретаются организмом после контакта с конкретным чужеродным веществом, носящим название антигена. Действие этих механизмов строго избирательно и распространяется только на конкретный антиген, который индуцировал иммунный ответ. Реализация иммунного ответа является функцией высокоспециализированной иммунной системы организма. Основные защитные функции иммунной системы — *распознавание и элиминацию чужеродных макромолекул* — осуществляют иммунокомпетентные клетки (лимфоциты), а также продуцируемые и секретируемые ими макромолекулы — *антитела* (иммуноглобулины). Однако специфический иммунный ответ является одним из компонентов общей системы защиты организма, в которой все вышеперечисленные клетки и макромолекулы взаимосвязаны.

Местом функциональной кооперации всех перечисленных клеток и макромолекул служат органы и ткани иммунной системы организма.

7.1. Структура и функции иммунной системы

Различают центральные (костный мозг и тимус) и периферические (селезенка, лимфатические узлы, скопления лимфоидной ткани) органы иммунной системы. Все они взаимосвязаны системой кровообращения, лимфотока и единой системой иммунорегуляции.

* Глава написана профессором И. С. Фрейдлин.

Функции центральных и периферических органов иммунной системы. *Костный мозг.* Основной функцией костного мозга является продукция всех клеток, участвующих как в неспецифической защите организма, так и в специфическом иммунном ответе. При этом часть клеток костного мозга участвует в продукции регулирующих гемопоэз молекул-цитокинов, и все они являются клетками-мишенями действия этих и других цитокинов. У млекопитающих костный мозг выполняет дополнительную функцию, являясь местом созревания В-лимфоцитов. Созревание В-лимфоцитов, в отличие от Т-лимфоцитов, завершается в костном мозге, и в кровь выходят малые лимфоциты, несущие на своей мембране все структуры, необходимые для участия в специфическом иммунном ответе (таблица 7.1).

Тимус. Одной из важнейших функций тимуса является позитивная и негативная селекция Т-лимфоцитов, в результате которой Т-лимфоциты, способные распознавать собственные антигены организма (аутоантигены), не выживают (негативная селекция), а клетки, несущие специфические рецепторы для распознавания чужеродных антигенов, выживают и вступают в дифференцировку и пролиферацию (позитивная селекция). В тимусе идут параллельно два процесса: пролиферация Т-лимфоцитов, их созревание и элиминация потенциально аутореактивных клеток. Из $50 \cdot 10^6$ незрелых предшественников, поступающих в тимус ежедневно, лишь $1 \cdot 10^6$ превращается в зрелые Т-лимфоциты.

Лимфатические узлы. Структура лимфоузлов дает возможность свободной циркуляции и рециркуляции лимфоцитов между лимфой, кровью и тканями. Определенные зоны лимфоузла заселяются строго определенными клетками. В зародышевых центрах фолликулов лимфоцитов В-лимфоциты проходят антиген-зависимую пролиферацию и дифференцируются в антителопродуцирующие и секретирующие плазматические клетки, формируются В-клетки памяти, идет продукция специфических антител. Для выполнения хелперных функций часть Т-лимфоцитов локализована непосредственно в зародышевых центрах, где они продуцируют свои короткодистантные В-стимулирующие цитокины. В Т-зависимых зонах лимфоузлов много дендритных клеток, представляющих антигены для распознавания Т-клетками.

Расселение лимфоцитов в определенные зоны ткани лимфоузла связывают с наличием на мембранах клеток специальных молекул адгезинов, определяющих их сродство к определенным стромальным элементам узла. Строго определенное взаимное расположение Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, дендритных клеток в лимфоузлах обеспечивает их эффективное взаимодействие в ходе иммунного ответа.

В лимфоузлах в результате распознавания антигена и ответа на него формируются и эффекторные Т-лимфоциты, которые могут принимать участие в защитных реакциях (таблица 7.1).

В селезенке, как и в лимфоузлах, имеются Т-зависимые и В-зависимые зоны. В-зависимыми являются фолликулы с зародышевыми центрами. Селезенка является местом распознавания антигена, антиген-зависимой пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, их активации, а также продукции и секреции специфических антител иммуноглобулинов. Основное отличие селезенки от лимфоузлов состоит в том, что селезенка является местом специфического иммунного ответа на антигены, циркулирующие в крови, а в лимфоузлах разыгрываются процессы специфического иммунного ответа на антигены, попадающие в лимфу.

Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками. Скопления лимфоцитов, макрофагов и других вспомогательных клеток обнаружены в составе многих органов и тканей, особенно в подслизистом слое. Непосредственно под мукозным эпителием в тесной связи с эпителиальными клетками располагаются лимфоциты Пейеровых бляшек тонкого кишечника, лимфоидных фолликулов аппендикса, миндалин глотки, лимфоидных фолликулов подслизистого слоя верхних дыхательных путей и бронхов, мочеполового тракта.

Изучение функций таких лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками, показало, что их участие в специфическом иммунном ответе сопряжено с активацией В-лимфоцитов, продуцирующих специфические антитела, относящиеся к классам иммуноглобулинов А и Е. В случае продукции иммуноглобулинов А с последующим их выходом на поверхность слизистой обеспечивается антибактериальная или антивирусная защита. В случае синтеза иммуноглобулинов Е эти антитела могут опосредовать развитие аллергических реакций анафилактического типа (таблица 7.1).

Функции иммунокомпетентных клеток, их взаимодействие. Иммунокомпетентные клетки находятся в состоянии рециркуляции, т. е. постоянно происходит обмен клетками между кровью, лимфой и лимфоидными органами. Это необходимо для реализации специфического иммунного ответа, так как иммунная система должна быть готова ответить на любой из множества чужеродных антигенов, попадающих в любой участок тела. Поскольку каждый отдельный антиген распознается лишь очень небольшой частью популяции лимфоцитов, только постоянная рециркуляция может создать условия для встречи каждого антигена с единичными лимфоцитами, несущими специфические для него антиген-распознающие рецепторы. В органах иммунной системы, где происходит эта встреча, разыгрывается взаимодействие антиген-специфических лимфоцитов с другими клетками, выполняющими роль вспомогательных, участвующими в запуске иммунного ответа и в его эффекторной фазе, к которым относятся дендритные клетки, мононуклеарные фагоциты, гранулоциты и др.

Лимфоциты. Лимфоциты — это единственные клетки организма, способные специфически распознавать и различать разные антигены и отвечать активацией на контакт с определенным антигеном.

При весьма сходной морфологии малые лимфоциты делятся на две популяции, имеющие различные функции и продуцирующие разные белки. Одна из популяций получила название *В-лимфоциты*, от названия органа «бурса Фабрициуса», где было впервые обнаружено созревание этих клеток у птиц. У млекопитающих В-лимфоциты созревают в костном мозге. В-лимфоциты распознают антигены специфическими рецепторами иммуноглобулиновой природы, которые по мере созревания экспрессируются на их мембранах. Взаимодействие антигена с такими рецепторами является сигналом активации В-лимфоцитов и их антиген-зависимой дифференцировки в плазматические клетки, активно продуцирующие и секретирующие специфические для данного антигена антитела-иммуноглобулины.

Другая популяция получила название *Т-лимфоциты* в связи с их дифференцировкой в тимусе. Эта популяция гетерогенна по функциям клеток и включает разные субпопуляции, среди которых наиболее отчетливо дифференцируются Т-хелперы и цитолитические (цитотоксические) Т-лимфоциты. Особенность Т-клеточного рецептора — способность распознавать чужеродный антиген только в комплексе с собственными клеточными антигенами на поверхности вспомо-

Таблица 7.1

Центральные и периферические органы иммунной системы и их функции.

	Органы иммунной системы	Функции
ЦЕНТРАЛЬНЫЕ	Костный мозг	Основное место кроветворения. Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) В-лимфоцитов Место созревания предшественников Т-лимфоцитов до стадии миграции в тимус. Место созревания предшественников миеломоноцитарного ряда
	Тимус	Место созревания (антиген-независимой дифференцировки) Т-лимфоцитов. Место позитивной и негативной селекции Т-лимфоцитов. Продукция и секреция гормонов (факторов тимуса), необходимых для созревания Т-лимфоцитов
ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ	Селезенка	Место временного сохранения резерва циркулирующих лимфоцитов, в том числе клеток памяти; захват, переработка и представление антигенов, попавших через кровяное русло; распознавание антигена рецепторами Т- и В-лимфоцитов, их активация, пролиферация, дифференцировка, продукция и секреция цитокинов; клональная экспансия лимфоцитов; продукция иммуноглобулинов-антител
	Региональные лимфоузлы разной локализации; ассоциированная со слизистыми лимфоидная ткань (Пейеровы бляшки и др.)	Место временного пребывания циркулирующих лимфоцитов, в том числе клеток памяти; захват, переработка, представление антигенов, транспортированных по лимфатическим путям; распознавание антигена рецепторами Т- и В-лимфоцитов, их активация, пролиферация, дифференцировка, продукция и секреция цитокинов; клональная экспансия лимфоцитов, продукция иммуноглобулинов-антител

гательных антиген-представляющих клеток (дендритных или макрофагов). В отличие от В-лимфоцитов, способных распознавать антигены в растворе и связывать белковые, полисахаридные и липопротеидные растворимые антигены, Т-лимфоциты могут распознать только короткие пептидные фрагменты белковых антигенов, представленные на мембране других клеток в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости.

Взаимодействие антигена с антиген-распознающим рецептором является сигналом активации Т-лимфоцитов, которая проявляется продукцией и сек-

рецией цитокинов, усиливающих процессы пролиферации и дифференцировки самих Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и макрофагов. Кроме того, цитокины способствуют выходу из кровяного русла и активации лейкоцитов, участвующих в воспалительных реакциях.

Активация цитотоксических Т-лимфоцитов проявляется лизисом клеток-мишеней, несущих на мембране соответствующий чужеродный антиген, который распознается также только в комплексе с собственными антигенами гистосовместимости.

Спорным остается существование особой субпопуляции Т-лимфоцитов, способных своими продуктами ингибировать иммунный ответ, которая фигурирует в литературе под названием «Т-супрессоры». Однако до сих пор не сложилось единого мнения относительно того, какие именно клетки выполняют супрессорные функции в иммунном ответе.

Общепринятым методом дифференцировки популяций и субпопуляций лимфоцитов является изучение экспрессии на их мембранах специфических антигенов и рецепторов, т. е. их поверхностного фенотипа. По фенотипическим маркерам отличаются Т-лимфоциты от В-лимфоцитов (таблицы 7.2 и 7.3).

Таблица 7.2

Поверхностные рецепторы иммунокомпетентных клеток.

Рецептор	Функции	Клетки-носители
Антиген-распознающий рецептор	Иммуноглобулиновой природы рецептор распознает и связывает чужеродный антиген (эпитоп). Неиммуноглобулиновой природы белок — гетеродимер — распознает и связывает пептидные фрагменты чужеродных антигенов	В-лимфоциты Т-лимфоциты
Рецепторы антигенов главного комплекса гистосовместимости	Распознают и связывают собственные антигены организма — антигены главного комплекса гистосовместимости	В- и Т-лимфоциты
Рецепторы для иммуноглобулинов (FcR)	Распознают и связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов разных классов (изотипов)	В- и Т- лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры
Рецепторы компонентов комплемента (CR1)	Распознают и связывают активированные фрагменты системы комплемента	В-лимфоциты, макрофаги
Рецепторы цитокинов	Распознают и связывают соответствующие цитокины	Т- и В-лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры
Рецепторы митогенов	Распознают бактериальные эндотоксины, липополисахариды или растительные лектины в качестве неспецифических сигналов активации	Т- и В-лимфоциты

Таблица 7.3

Основные молекулы, экспрессированные на поверхности Т-лимфоцитов, и их функции.

Молекулы	Функции
Т-клеточный рецептор — TCR	Распознавание, связывание пептида-эпитопа чужеродного антигена в комплексе с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости
Маркер всех Т-клеток — CD3	Трансдукция сигнала активации Т-клеток при связывании антигена
Маркер Т-хелперов — CD4	Корецептор, контактирующий с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости класса II при распознавании чужеродного антигена
Маркер Т-цитотоксических клеток и супрессоров — CD8	Корецептор, контактирующий с собственными антигенами главного комплекса гистосовместимости класса I при распознавании чужеродного антигена
Адгезионные молекулы	Обеспечивающие прилипание Т-клеток

Ответ лимфоцитов на контакт с антигеном включает не только их пролиферацию, но и дифференцировку в направлении клеток-эффекторов. Так, В-лимфоциты дифференцируются в антителопродуцирующие плазматические клетки. В результате дифференцировки цитотоксические Т-лимфоциты приобретают повышенное содержание цитолитических гранул в цитоплазме, необходимых для реализации их цитотоксической функции.

Некоторая часть ответивших на антиген В- и Т-лимфоцитов не претерпевает дифференцировки в клетки-эффекторы. После нескольких делений такие лимфоциты превращаются в клетки памяти, способные переживать в организме 20 лет и более и поддерживать состояние иммунологической памяти в отношении конкретного антигена. С этим связана возможность вакцинации против инфекций.

Мононуклеарные фагоциты. Вторую крупную популяцию клеток иммунной системы составляет система мононуклеарных фагоцитов, которая включает происходящие из единой стволовой клетки костномозговые предшественники — монобласт и промоноцит, циркулирующий в крови моноцит и зрелые тканевые макрофаги.

Мононуклеарные фагоциты обеспечивают в значительной степени неспецифическую защиту организма за счет своей фагоцитарной функции. Секретируемые макрофагами молекулы выполняют эффекторные и регуляторные функции.

При формировании специфического иммунного ответа макрофаги выполняют функцию представления (презентации) антигена. Для этого захваченный макрофагами антиген подвергается переработке в фаголизосомах. Образующиеся в результате ограниченного протеолиза пептидные фрагменты антигена комплексируются с молекулами антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II и выставляются на мембране макрофага в форме, доступной для распознавания Т-лимфоцитами. Кроме того, секретируемые макрофагами цитокины, в частности интерлейкин-1, способствуют активации Т-лимфоцитов при их ответе на антиген.

Участие макрофагов в эффекторной фазе специфического иммунного ответа проявляется, в частности, их мобилизацией в очаг иммунного воспаления под влиянием лимфоцитарных продуктов. Другие цитокины лимфоцитарного происхождения, в частности, интерферон-гамма, способны активировать макрофаги: повысить их микробицидность и цитотоксичность. Такие активированные макрофаги выполняют функции основных эффекторных клеток клеточно-опосредованного иммунного ответа. Макрофаги также принимают участие в эффекторной фазе гуморального иммунного ответа, захватывая и уничтожая патогенные бактерии, опсонизированные специфическими антителами и комплементом. Для этого на мембране макрофагов экспрессированы специальные рецепторы для иммуноглобулинов — FcR и для комплемента — CR1 (таблица 7.2).

Таким образом, между мононуклеарными фагоцитами и лимфоцитами существует двусторонняя взаимосвязь, основанная на их способности продуцировать цитокины с аутокринным и паракринным механизмами действия. В частности, макрофаги продуцируют и секретируют интерлейкин-1, активирующий Т-хелперы. Активированные Т-хелперы продуцируют и секретируют интерферон-γ, активирующий функции макрофагов, в частности, выработку интерлейкина-1. Тем самым замыкается одна из петель усиления специфического иммунного ответа (рис. 7.1).

Рис. 7.1. Взаимодействие Т-лимфоцита и макрофага.

Интерлейкин-1 (ИЛ-1) синтезируется и секретируется макрофагом, а для Т-лимфоцита он служит сигналом активации, действуя через свой рецептор. Активированный Т-лимфоцит продуцирует и секретирует интерлейкин-2 (ИЛ-2), способный через свой рецептор активировать Т-лимфоциты, и интерферон-гамма, который через свои рецепторы активирует макрофаги, усиливая, в частности, синтез интерлейкина-1.

Гранулоциты. В эффекторной фазе специфического иммунного ответа могут участвовать и другие лейкоциты крови: гранулоциты или полиморфноядерные лейкоциты. Эти клетки составляют первую линию неспецифической противомикробной защиты. Они первыми мобилизуются в очаг воспаления или инфекции и от их фагоцитарной активности зависит элиминация возбудителей. Их мобилизация из кровяного русла резко повышается под влиянием цитокинов макрофагального происхождения (интерлейкин-8). Другие продукты макрофагов активируют функции гранулоцитов (туморнекротизирующий фактор-α).

Особенностью э
цепторов, специфич
торная функция пр
ответе, при котором
иммуноглобулинов
аллергических реа
проявления таких р

Базофилы среди
аналоги тучных кл
высокоаффинные р
ются циркулирующ
Последующее взаи
ванными на базоф
базофилов, как и т
торы реакций гипер
Таким образом, ба
эффекторов иммун

Реализация спец
специфического и
иммунный ответ по
воздействие чужер
ответа играют В-ли
ферецируются в
нуждаются в помо

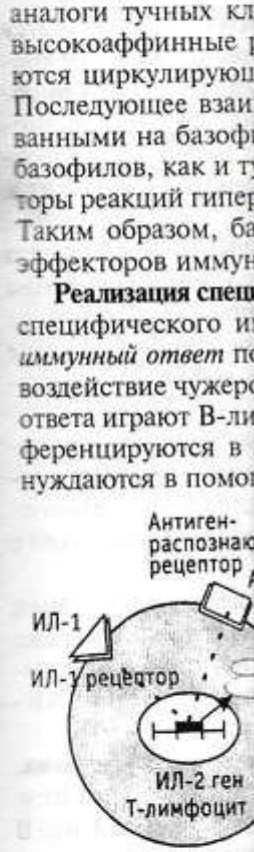


Рис. 7.2. Взан

Под в
цепто
кина-
интер
лимф
цепто

Клеточный (клето
ние в организме
антигена антиген
акции иммунного
которых, кроме Т

Особенностью эозинофилов является экспрессия на их мембранах Fc-рецепторов, специфичных для иммуноглобулинов Е. В связи с этим их эффекторная функция проявляется, в основном, в противопаразитарном иммунном ответе, при котором образуются специфические антитела, относящиеся к классу иммуноглобулинов Е. Поскольку продукция последних характерна также для аллергических реакций немедленного (анафилактического) типа, в местах проявления таких реакций происходит скопление эозинофилов.

Базофилы среди лейкоцитов крови представляют собой функциональные аналоги тучных клеток тканей. На мембранах базофилов экспрессированы высокоаффинные рецепторы для иммуноглобулина Е, на которых связываются циркулирующие антитела, относящиеся к классу иммуноглобулина Е. Последующее взаимодействие специфического антигена с такими фиксированными на базофилах антителами вызывает дегрануляцию клеток. Гранулы базофилов, как и тучных клеток, содержат биогенные амины и другие медиаторы реакций гиперчувствительности немедленного (анафилактического) типа. Таким образом, базофилы и эозинофилы крови относятся к числу клеток-эффекторов иммуноглобулин Е-опосредованных аллергических реакций.

Реализация специфического иммунного ответа. Различают две основные формы специфического иммунного ответа: гуморальный и клеточный. *Гуморальный иммунный ответ* подразумевает продукцию специфических антител в ответ на воздействие чужеродного антигена. Основную роль в реализации гуморального ответа играют В-лимфоциты, которые под влиянием антигенного стимула дифференцируются в антителопродуценты. Однако В-лимфоциты, как правило, нуждаются в помощи Т-хелперов и антиген-презентирующих клеток (рис. 7.2)

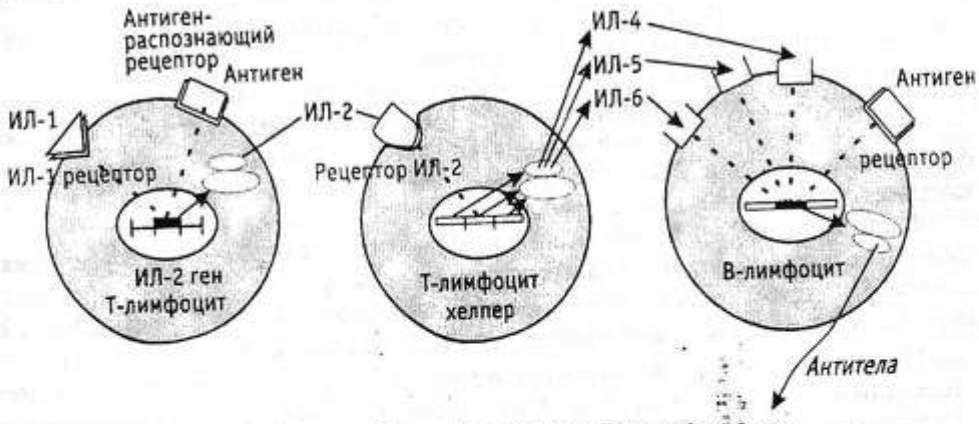


Рис. 7.2. Взаимодействие Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов.

Под влиянием двух сигналов: от антигенраспознающего рецептора и от рецептора интерлейкина-1 в геноме Т-лимфоцита активируются гены интерлейкина-2 (ИЛ-2). ИЛ-2 через свой рецептор активирует в геноме Т-хелпера гены интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6), активирующих через свои рецепторы В-лимфоциты, которые, получив второй сигнал от антигенраспознающего рецептора, пролиферируют и дифференцируются в антителопродуценты.

Клеточный (клеточно-опосредованный) иммунный ответ подразумевает накопление в организме клона Т-лимфоцитов, несущих специфические для данного антигена антиген-распознающие рецепторы и ответственных за клеточные реакции иммунного воспаления — гиперчувствительности замедленного типа, в которых, кроме Т-лимфоцитов, участвуют макрофаги.

Особой формой специфического иммунного ответа на контакт иммунной системы с чужеродным антигеном является *формирование иммунологической памяти*, которая проявляется в способности организма отвечать на повторную встречу с тем же антигеном так называемым вторичным иммунным ответом, более быстрым и более сильным. Эта форма иммунного ответа связана с накоплением клона долгоживущих клеток памяти, способных распознать антиген, ответить ускоренно и усиленно на повторный контакт с ним.

Альтернативной формой специфического иммунного ответа является формирование *иммунологической толерантности*, т. е. неотвечаемости на собственные антигены организма (аутоантигены). Такая толерантность приобретается организмом в период внутриутробного развития, когда функционально незрелые лимфоциты, потенциально способные распознать собственные антигены, вступают в контакт с этими антигенами, что приводит к их гибели или инактивации.

Любая форма иммунного ответа начинается с *распознавания* чужеродного антигена, т. е. его связывания со специфическим рецептором на мембране зрелого лимфоцита. Такие специфические рецепторы предсуществуют на мембранах лимфоцитов до встречи с антигеном. Огромное их разнообразие обеспечивает широкий репертуар клонов лимфоцитов и возможность распознать любой чужеродный антиген.

Специфическое распознавание и связывание антигена с антиген-распознающим рецептором влечет за собой *активацию* лимфоцита, которая проявляется его усиленной пролиферацией, накоплением клона антиген-специфических лимфоцитов и последующей дифференцировкой лимфоцитов с приобретением ими эффекторых функций.

Результатом эффекторной фазы иммунного ответа является элиминация антигена при участии активированных лимфоцитов, их продуктов, а также других клеток и механизмов неспецифической защиты, вовлекаемых лимфоцитами в специфический иммунный ответ: фагоцитирующих клеток, NK-клеток, системы комплемента.

Механизмы противомикробной и противоопухолевой защиты организма. Основными физиологическими функциями иммунной системы являются: защита организма от патогенных микробов и противоопухолевый надзор. В выполнении этих функций участвуют как механизмы неспецифической защиты, так и специфический иммунный ответ на конкретные инфекционные или опухолевые антигены. Специфический иммунный ответ усиливает механизмы неспецифической защиты, делает их более целенаправленными. Многие патогенные микробы, особенно внутриклеточные паразиты, способны повреждать иммунную систему, иммуно-компетентные клетки. Тяжесть течения инфекции, сопутствующие ей повреждения тканей и органов зависят не только от патогенности возбудителя, но и от выраженности, силы иммунного ответа на его антигены, когда механизмы специфического иммунного ответа превращаются в механизмы аутоагрессии.

Иммунный ответ, направленный *против внеклеточно паразитирующих бактерий* (стафилококки, стрептококки, возбудители дифтерии, кишечных инфекций, клостридии и др.), преследует две цели: элиминацию самих бактерий и нейтрализацию их токсинов. Главную протективную (защитную) роль при этом играет гуморальный иммунный ответ, проявляющийся син-

тезом специфичес
вета участвуют В-
(макрофаги). Про
муноглобулинов
механизмов: опсо
CR1-рецепторы
активации систем
ствием ее мембра
тителя класса им
стых оболочек (с
стых бактериями

Эффекторны

Классы (изотипы) иммуноглобулинов
Иммуноглобулин G
Иммуноглобулин M
Иммуноглобулин E
Иммуноглобулин A

Основная пр
внутриклеточны
вирусов), прина
микробов перед
от действия ант
ным факторам
клеток. Для эли
но-опосредован
знающими Т-л
фекторных мех
рона, рекрутир
иммунного вос
медленного ти
вергаются атак
стороны актив
способны спец
инфицированн

специфических антител-иммуноглобулинов. В реализации такого от- участвуют В-лимфоциты, Т-хелперы и антигенпредставляющие клетки (макрофаги). Протективное действие специфических антител классов им- иноглобулинов М и G реализуется с помощью нескольких эффекторных механизмов: опсонизации бактерий и усиления их фагоцитоза через FcR- и С3-рецепторы фагоцитов; нейтрализации бактериальных экзотоксинов; активации системы комплемента с последующим бактериолитическим дей- ствием ее мембран-атакующего комплекса. Кроме того, специфические ан- тела класса иммуноглобулина А, присутствующие на поверхности слизи- ых оболочек (секреторные антитела), препятствуют колонизации слизи- ых бактериями и участвуют в нейтрализации их токсинов (таблица 7.4).

Таблица 7.4

Эффекторные функции разных классов иммуноглобулинов (антител).

Классы (типы) иммуноглобулинов	Место действия	Эффекторные функции
Иммуноглобулин G	Трансплацентарно Кровяное русло Ткани	Иммунитет новорожденных Нейтрализация токсинов и вирусов Активация комплемента Опсонизация при фагоцитозе
Иммуноглобулин M	Только кровяное русло	Формирование иммунных комплексов Связывание и активация комплемента
Иммуноглобулин E	Подкожное и подслизистое пространство	Защита от паразитов
Иммуноглобулин A	Секреты на слизистых Грудное молоко	Нейтрализация на поверхности слизистых вирусов и бактерий. Препятствие адгезии бактерий. Иммунитет детей, получающих грудное вскармливание

Основная протективная роль в иммунном ответе, направленном *против внутриклеточных паразитов* (микобактерий туберкулеза, грибов, простейших, вирусов), принадлежит клеточным механизмам. Способность перечисленных микробов переживать и размножаться внутри клеток делает их защищенными от действия антител и системы комплемента. Резистентность к антимикроб- ным факторам макрофагов позволяет им длительно переживать внутри этих клеток. Для элиминации таких микробов необходим специфический клеточ- но-опосредованный ответ. Специфичность его определяется антиген-распо- знающими Т-лимфоцитами, которые активируются и «запускают» ряд эф- фекторных механизмов: продукцию цитокинов, в частности, гамма-интерфе- рона, рекрутирующих и активирующих макрофаги, и дальнейшее развитие гранулемного воспаления, т. е. клеточной реакции гиперчувствительности за- медленного типа. Патогенные микробы в очаге иммунного воспаления под- вергаются атаке не только со стороны активированных макрофагов, но и со стороны активированных CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые способны специфически распознавать микробные антигены на поверхности инфицированных клеток и оказывать на них цитотоксическое действие.

Цитотоксические Т-лимфоциты обеспечивают защитную роль специфического иммунного ответа *при вирусных инфекциях*. CD8+-лимфоциты распознают вирусные антигены, экспрессированные на поверхности разных клеток-мишеней и вызывают лизис этих клеток. Антивирусные эффекты цитотоксических Т-лимфоцитов включают, кроме того, продукцию и секрецию цитокинов, проявляющих интерфероноподобное действие, в частности, стимулирующих внутриклеточные ферменты, способные разрушить вирусный геном.

Для *злокачественных опухолей* характерна экспрессия большого разнообразия антигенов, которые могут индуцировать специфический иммунный ответ, а опухолевые клетки могут служить клетками-мишенями гуморальных и клеточных эффекторных механизмов. Вирус-индуцированные опухоли экспрессируют вирусные антигены, что превращает опухолевые клетки в клетки-мишени для цитотоксических Т-лимфоцитов и других механизмов противовирусного иммунитета. Другие опухоли экспрессируют эмбриональные антигены, к которым иммунная система организма обладает иммунологической толерантностью и на которые иммунный ответ отсутствует. Основными эффекторными клетками противоопухолевого иммунитета служат естественные киллеры, цитотоксические CD8+-Т-лимфоциты и макрофаги. Существенную роль в противоопухолевом иммунитете играют цитокины, контролирующие продукцию, мобилизацию и активацию этих клеток.

Решающий момент специфического иммунного ответа — это ответ CD4+-Т-лимфоцитов хелперов на распознавание антигена. На этом этапе определяется форма иммунного ответа: с преобладанием антител (гуморального) или с преобладанием клеточных реакций (гиперчувствительности замедленного типа). Направление дифференцировки CD4+-лимфоцитов, от которого зависит форма специфического иммунного ответа, контролируется цитокинами, образующимися в ходе воспалительной реакции (таблица 7.5).

Таблица 7.5

Дифференцировка Т-хелперов (CD4+).

Степень зрелости	Обозначение клеток	Продуцируемые цитокины	Основной биологический эффект
Предшественники	ТН0	ИЛ-2, ИЛ-4, интерферон-гамма	Дифференцировка Т-хелперов
Зрелые	ТН1	ИЛ-3, КСФ-ГМ, ИЛ-2, интерферон-гамма, туморнекротизирующий фактор	Стимуляция гемопоэза, активация макрофагов и иммунного воспаления (гиперчувствительности замедленного типа)
	ТН2	ИЛ-3, КСФ-ГМ, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10	Стимуляция гемопоэза Активация В-лимфоцитов и продукции антител (гуморального ответа)

Обозначения: ИЛ — интерлейкины, КСФ-ГМ — грануло-моноцитарный колониестимулирующий фактор, ТН — Т-хелперы.

Так, в присутствии
дифференцируются в
и секретировать интер
фактор и определяют
Присутствие интерлей
а интерферона-гамма
нюю фазу ответа на в

В отличие от это
дифференцируются в
ретировать интерлей
зирующий фактор и
тез специфических ан
терлейкина-4 — тучн
такте с некоторыми

Воспалительные Т
паразитами, а хелпер
точных паразитов. М
шения антагонистич
тельных ТН1 и проду
рует пролиферацию

7.2. Нарушен и возмож

Выполняя основн
мунная система явля
ных факторов, повре
ми действия таких
иммунной системы,
фицитами. Кроме то
детерминированные
ся процессов пролиф
ников иммунокомпе
венных физиологич
лимфоцитов или фа
сов созревания имм
приводит к выходу
ных клеток. Кроме т
иммунокомпетентн
связан с селективно
мер, Т-хелперов пр
ноглобулинов опред
либо компонента с
может быть обуслов
на с преобладающе
рующего ростового

Альтернативный
лергические реакци
нарушены соотнош

Так, в присутствии интерлейкина-12 и интерферона-гамма CD4+-клетки дифференцируются в воспалительные TH1-клетки, начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-2, интерферон-гамма, туморнекротизирующий фактор и определяют клеточный характер специфического иммунного ответа. Присутствие интерлейкина-12 обеспечивается его продукцией макрофагами, а интерферона-гамма — естественными киллерами, активированными в ранюю фазу ответа на внутриклеточно паразитирующие бактерии и вирусы.

В отличие от этого, в присутствии интерлейкина-4 CD4+-лимфоциты дифференцируются в хелперы TH2, которые начинают продуцировать и секретировать интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор и запускают гуморальный иммунный ответ, то есть синтез специфических антител — иммуноглобулинов. Возможный источник интерлейкина-4 — тучные клетки и базофилы, которые активируются при контакте с некоторыми паразитами и аллергенами.

Воспалительные TH1-лимфоциты нужны для борьбы с внутриклеточными паразитами, а хелперы TH2 нужны для эффективной зищиты против внеклеточных паразитов. Между этими двумя субпопуляциями CD4+-клеток отношения антагонистические: интерлейкин-4 ингибирует генерацию воспалительных TH1 и продукцию интерферона-гамма, а интерферон-гамма ингибирует пролиферацию TH-2, продукцию интерлейкина-4 и его активность.

7.2. Нарушения функций иммунной системы и возможности их компенсации

Выполняя основную физиологическую функцию защиты организма, иммунная система является мишенью действия многих экзогенных и эндогенных факторов, повреждающих структуру и функции организма. Результатами действия таких факторов могут быть различные нарушения функций иммунной системы, которые принято называть *приобретенными иммунодефицитами*. Кроме того, иммунодефициты бывают врожденные, генетически детерминированные. Нарушения в иммунной системе при них могут касаться процессов пролиферации, дифференцировки и созревания предшественников иммунокомпетентных клеток. Это приводит к нарушению количественных физиологических соотношений разных популяций и субпопуляций лимфоцитов или фагоцитирующих клеток. Например, нарушение процесса созревания иммунокомпетентных клеток в костном мозге или тимусе приводит к выходу в циркуляцию незрелых, функционально неполноценных клеток. Кроме того, может страдать функциональная активность зрелых иммунокомпетентных клеток. Приобретенный иммунодефицит может быть связан с селективной утратой какой-то субпопуляции лимфоцитов, например, Т-хелперов при СПИДе, или с селективным дефектом синтеза иммуноглобулинов определенного класса (чаще иммуноглобулина А) или какого-либо компонента системы комплемента. Приобретенный иммунодефицит может быть обусловлен также избыточной продукцией какого-либо цитокина с преобладающей ингибиторной активностью (например, трансформирующего ростового фактора).

Альтернативный вариант нарушения функций иммунной системы — аллергические реакции, они же реакции гиперчувствительности, при которых нарушены соотношения отдельных механизмов и продуктов иммунного от-

вета. Например, при анафилаксии имеет место гиперпродукция иммуноглобулинов класса Е, обладающих гомоцитотропностью, т. е. способностью связываться на высокоаффинных рецепторах тучных клеток и базофилов. В этом случае реакция антигена (аллергена) с иммуноглобулином Е на Fc-рецепторах мембраны клеток-мишеней ведет к тяжелым для организма патологическим последствиям.

Нарушения самоограничения иммунного ответа ведут к утрате естественной иммунологической толерантности и к развитию аутоиммунной патологии.

Врожденные иммунодефициты и возможности компенсации нарушенных функций иммунной системы. По происхождению иммунодефициты делят на врожденные (первичные) и приобретенные (вторичные). С отдельными дефектами компонентов иммунной системы рождается немало детей, однако серьезные, угрожающие жизни иммунодефициты проявляются очень редко. Это объясняется широкими компенсаторными возможностями иммунной системы, дублированием защитных функций, которые берут на себя присутствующие клетки и продуцируемые ими молекулы вместо отсутствующих или утраченных компонентов иммунной системы.

Врожденные селективные дефекты В-лимфоцитов проявляются преимущественными нарушениями гуморального иммунного ответа. Генетические блоки препятствуют продукции и созреванию В-лимфоцитов на разных этапах их дифференцировки, начиная с самой ранней стадии превращения пре-В-лимфоцитов в В-лимфоциты. Результатом является врожденная агаммаглобулинемия, или дисгаммаглобулинемия, при которой может избирательно страдать продукция одного из классов иммуноглобулинов (чаще иммуноглобулина А). Дефекты синтеза антител (иммуноглобулинов) могут быть также результатом нарушенных функций Т-хелперов (таблица 7.6).

Наиболее частым из врожденных иммунодефицитов является селективный дефект иммуноглобулина А. Такой дефект может быть унаследован, а может быть приобретен в пренатальном периоде как результат внутриутробной вирусной инфекции (краснухи). Среди людей с таким селективным дефектом иммуноглобулина А клинические проявления сильно варьируют от тяжелых рецидивирующих инфекций желудочно-кишечного и респираторного тракта до полного отсутствия каких-либо симптомов.

При низком уровне иммуноглобулина А в сыворотке (менее 50 мкг/мл) у части людей имеет место компенсаторное повышение уровней иммуноглобулинов М и G, которые берут на себя защитные функции сыворотки крови. Избирательность дефекта продукции иммуноглобулина А связана с нарушением продукции цитокинов, усиливающих его секрецию (трансформирующий ростовой фактор-β и интерлейкин-5). В этих случаях компенсация защитных функций достигается за счет активации клеточного иммунного ответа, который в норме ингибируется этими же цитокинами. Количество и функциональная активность Т-лимфоцитов у людей с этим дефектом, как правило, сохранены. Фагоцитирующие клетки проявляют повышенную функциональную активность, что также направлено на компенсацию защитных функций иммуноглобулина А.

При наследуемом дефекте синтеза иммуноглобулинов G и А компенсаторное усиление синтеза иммуноглобулина М не обеспечивает достаточного уровня антибактериальной защиты. Дети с таким дефектом страдают от тя-

Таблица 7.6

Некоторые врожденные иммунодефициты, связанные с дефектами лимфоцитов.

Название иммунодефицита	Дефектные клетки	Дефектные функции	Проявления иммунодефицитов
Наследственная [illegible] с Х-хромосомой [illegible]	Отсутствие В-лимфоцитов	Продукция и созревание В-лимфоцитов	Тяжелые бактериальные инфекции, вызванные внеклеточно паразитирующими бактериями или вирусами
[illegible] иммуноглобулина А	В-лимфоциты, ответственные за синтез иммуноглобулина А	Полное отсутствие продукции иммуноглобулина А	Могут отсутствовать или повышенная частота бактериальных и вирусных инфекций слизистых, особенно — респираторных инфекций
[illegible] Ди [illegible]	Отсутствие Т-лимфоцитов в связи с аплазией тимуса	Все функции тимуса, продукция и созревание Т-лимфоцитов	Повышенная частота и тяжесть инфекций: бактериальных, вирусных, микозов
[illegible] «голых лимфоцитов»	Отсутствие CD4+-Т-лимфоцитов, антигенпредставляющие клетки дефектны	Отсутствуют антигены главного комплекса гистосовместимости II класса	Повышенная частота и тяжесть инфекций: бактериальных, вирусных, вызванных простейшими или грибами

[illegible] бактериальных инфекций. При этом компенсаторно повышенный [illegible] иммуноглобулина М может распространиться на продукцию т. н. «нормальных» антител этого класса против антигенов эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что приводит к развитию анемии, лейкопении. В данном случае компенсаторный механизм трансформируется в патогенетический фактор цитопений.

Первичные врожденные дефекты Т-лимфоцитов ведут к нарушениям клеточно-опосредованного иммунитета и проявляются повышенной чувствительностью к инфекциям, вызванным вирусами, грибами, внутриклеточно персистирующими бактериями или простейшими, к вирус-индуцированным [illegible]

Примером селективного первичного Т-клеточного иммунодефицита является синдром Ди Джорджи, характеризуемый гипоплазией тимуса, которая ведет к нарушению созревания Т-лимфоцитов и резкому снижению их содержания в крови. В этом случае количество В-лимфоцитов в крови относительно повышено, синтез антител (иммуноглобулинов) может быть сохранен или несколько снижен. При этом синдроме Т-клеточные функции постепенно восстанавливаются с возрастом и могут полностью нормализоваться к 5 годам. К этому возрасту, соответствующему периоду физиологической инволюции тимуса, функцию созревания Т-лимфоцитов берут на себя экстратимические эктопические лимфоидные структуры, которые обеспечивают компенсацию Т-клеточного дефекта. Единственный способ искусственной компенсации дефекта — пересадка тимуса, полученного от нежизнеспособного эмбриона. В организме существует еще один возможный механизм компенсации недостаточности Т-клеточных функций. В условиях дефицита Т-лимфоцитов некоторые их функции, например, продукцию интерферона-гамма, могут взять на себя естественные киллеры, количество которых повышается, а активность возрастает в 100 раз под влиянием интерферонов альфа и бета и интерлейкина-12. Естественные киллеры усиленно продуцируют интерферон-γ, необходимый для активации макрофагов и для реализации защитных реакций клеточного иммунитета — гиперчувствительности замедленного типа. Активация продукции и функций естественных киллеров в условиях Т-клеточного дефицита является примером позитивной регуляции с обратной связью.

У людей с избирательной дефектностью естественных киллеров высока чувствительность к герпетической инфекции, т. к. у них утрачен механизм избирательной элиминации вирус-инфицированных клеток.

Дефекты как Т-, так и В-лимфоцитарных функций могут быть следствием либо дефектной продукции активирующих цитокинов (интерлейкин-2, интерферон-γ), либо избыточной продукции ингибирующих цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-10, трансформирующий ростовой фактор-β) или дефектной экспрессии цитокиновых рецепторов (интерлейкин-1R, интерлейкин-2R). В таких случаях проявления иммунодефицитов бывают у людей с нормальным или даже повышенным количеством циркулирующих в крови лимфоцитов. Усиление продукции и ускорение созревания лимфоцитов в этих случаях являются компенсаторной реакцией на функциональную недостаточность этих клеток. Срабатывают механизмы позитивной регуляции с обратной связью.

К числу наследственных иммунодефицитов с преимущественной недостаточностью фагоцитирующих клеток относится хроническая гранулематозная болезнь. У пациентов резко снижена устойчивость к бактериальным инфекциям в связи с дефектностью нейтрофилов: резко снижена или отсутствует продукция супероксидных радикалов, ответственных за бактерицидность. Селективный дефект затрагивает синтез фермента нейтрофилов — цитохрома В, необходимого для продукции супероксидных радикалов. Иногда ген, ответственный за синтез цитохрома В, присутствует в нейтрофилах, но транскрипция его резко снижена. В таких случаях возможна компенсация дефекта под влиянием интерферона-γ, который стимулирует продукцию супероксидных радикалов не только в нейтрофилах здоровых лиц, но и в нейтрофилах больных хронической гранулематозной болезнью. Характер-

ное для этих больных формирование гранулом, состоящих из активированных лимфоцитов и макрофагов, отражает компенсаторную реакцию иммунной системы, направленную на усиление Т-клеточного ответа с повышенной продукцией интерферона-γ и активацией макрофагов.

Общий дефект фагоцитирующих клеток и естественных киллеров встречается у больных с синдромом Чедиак-Хигаси, при котором в результате нарушения слияния цитоплазматических гранул (лизосом) формируются гигантские включения в цитоплазме нейтрофилов, моноцитов и естественных киллеров. При этом снижается их бактерицидная функция, опосредованная слиянием лизосом с фагосомами при фагоцитозе бактерий. Гигантские включения формируются в нейтрофилах уже на стадии их созревания из клеток-предшественников, часть клеток при этом погибает за счет аутолиза, что проявляется умеренной лейкопенией. Циркулирующие в крови нейтрофилы отличаются от нормальных дефектностью функций хемотаксиса, фагоцитоза и бактерицидности. У этих больных дефектна также цитолитическая активность естественных киллеров, а у цитотоксических Т-лимфоцитов эта функция сохранена. Характерная для больных с синдромом Чедиак-Хигаси лимфоидная инфильтрация разных органов и тканей отражает компенсаторную реакцию иммунной системы, направленную на замещение дефектных функций нейтрофилов и естественных киллеров.

Приобретенные иммунодефициты и возможности компенсации нарушенных функций иммунной системы. Этиологическим фактором *синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа)* является ретровирус — вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Этот вирус способен избирательно инфицировать иммунокомпетентные клетки, экспрессирующие на мембране CD4-антиген: Т-хелперы и частично макрофаги. Вирус использует CD4-антиген в качестве специфического рецептора для адсорбции и проникновения в эти клетки. После проникновения вируса в клетку его мРНК освобождается от белковой оболочки и становится матрицей для транскрипции ДНК-копии с помощью обратной транскриптазы. В виде «провируса» такая копия ДНК интегрируется в геном клетки хозяина и может оставаться в нетранскрибируемом состоянии в течение нескольких месяцев и даже лет, пока инфекция остается латентной.

Для инициации транскрипции генов ВИЧ в составе генома Т-лимфоцита необходима физиологическая активация Т-лимфоцита под действием какого-либо антигена или цитокинов (туморнекротизирующего фактора, интерлейкина-2, интерлейкина-6 и др.). В результате, латентная инфекция может перейти в продуктивную. В цитоплазме Т-лимфоцитов начинается синтез вирусных белков и самосборка вирионов. Сформировавшиеся вирионы покидают клетку путем отпочковывания, которое сопровождается лизисом Т-клеток. В результате развивается тяжелый Т-дефицит, проявляющийся симптомокомплексами СПИДа. Иммунопатогенез СПИДа складывается из иммуносупрессивных эффектов вируса и элементов специфического иммунного ответа на вирусные антигены.

Центральное событие иммунопатогенеза СПИДа — уменьшение количества CD4+-Т-хелперов и снижение их функциональной активности. Соотношение клеток CD4+/CD8+, которое в норме близко к 2,0, у больных СПИДом снижается до 0,5.

Количественный дефект CD4+-клеток на много превосходит количество инфицированных вирусом клеток. Гибель CD4+-клеток может быть обусловлена прямыми механизмами ВИЧ-индуцированного цитолиза или непрямыми иммунологическими механизмами. К прямому цитолитическому действию ВИЧ среди CD4+-клеток более устойчивыми являются макрофаги, которые в связи с этим превращаются в резервуар вирусов в организме больного СПИДом. Инфицирование вирусом клеток-продуцентов цитокинов, необходимых для созревания Т-лимфоцитов, приводит к блоку дифференцировки CD4+-клеток. Феномен слияния инфицированных клеток с неинфицированными, который характерен для ВИЧ-инфекции, приводит к формированию гигантских недолговечных клеток. Поверхностный антиген вируса GP120, который связывается с CD4, выделяется из инфицированных клеток в виде растворимых молекул. Последние связываются с CD4-антигенами на поверхности неинфицированных клеток. Специфический иммунный ответ на чужеродный антиген GP120 проявляется накоплением антител анти-GP120. Такие антитела опосредуют антитело-зависимую клеточную цитотоксичность или активацию системы комплемента с литическим эффектом в отношении CD4+-лимфоцитов, несущих на мембране GP120.

Еще до массовой гибели CD4+-клеток в организме больных СПИДом ВИЧ вызывает снижение их функциональной активности. Даже у неинфицированных Т-лимфоцитов от ВИЧ-инфицированных лиц выявлены: пониженная экспрессия рецепторов для интерлейкина-2 и секреция интерлейкина-2 в ответ на растворимые антигены. Нарушена, видимо, и продукция других цитокинов, необходимых для дифференцировки В-лимфоцитов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Растворимые молекулы GP120 блокируют на мембране Т-хелперов CD4-антигены, которые должны участвовать во взаимодействии Т-хелперов с антиген-презентирующими клетками. При этом иммунная система утрачивает способность распознавать антигены и реагировать на них.

Вместе с тем, у больных СПИДом, как правило, парадоксально повышены уровни сывороточных иммуноглобулинов, которые долгое время расценивали как компенсаторные. Однако иммуноглобулины усиленно продуцируются и секретируются поликлонально активированными В-лимфоцитами. Поликлональная активация В-клеток может быть индуцирована не только самим ВИЧ, но и сопутствующим ВИЧ-инфекции вирусом Эпштейна-Барра и является одним из следствий ослабленного Т-клеточного контроля.

Кроме того, у больных СПИДом выявлены существенные нарушения защитных функций макрофагов и естественных киллеров.

СПИД представляет собой пример инфекции, при которой уровень циркулирующих в крови специфических антител, определение каковых используют в целях диагностики, не отражает состояния специфического протективного противовирусного иммунитета. Влияние этих антител на клиническое течение заболевания минимально. В ряде случаев антитела способствуют прогрессированию инфекции за счет опсонизации вируса для фагоцитоза через FcR макрофагами или гибели CD4+-лимфоцитов через механизм антитело-зависимой клеточной цитотоксичности. В то же время эти антитела не влияют на инфекционность вирусов и их цитопатическое действие. Антитела, способные нейтрализовать ВИЧ, обнаруживаются очень редко и в низких титрах. В связи с этим компенсаторная роль повышенного уровня иммуноглобулинов при СПИДе сомнительна.

СПИД, как прав
нением оппортунис
мальной микрофлор
не агрессивное тече

Компенсаторные
крайне ограничены
вые клетки специф
продуценты основн
ций, в том числе и
систему основных

Другие приобрете
тальным течением
этиологии, их мож
осложнения перене
ставляют собой пос
прессантами (ятроге
ло, сопутствуют нар
инфекциям.

Опухолевые клет
ванию и функцион
цит характерен для
кожно-аллергическа
на внутрикожную и
торым эти больные
Candida, столбнячн
ослабленный проли

Многие инфекц
зиторных иммунод
является следствие
компетентных клет
случаях вирусная
продукцию и секр
бета и др.), что при
более частые след
Т-хелперов TH1 и
вести к избиратель
точного или гумор
развивающихся на

Для элиминаци
целью распознава
отсутствует транск
тупа к его антиген
эпителий распрост
лии, где персистир
влиянием внешних
нальные сдвиги) п
ма в эпителиальны
та, в том числе CD
и убивают инфици

СПИД, как правило, приобретает фатальное течение в связи с присоединением оппортунистических инфекций, вызванных представителями нормальной микрофлоры, или опухолей (саркома Капоши), принимающих крайне агрессивное течение на фоне тотального иммунодефицита.

Компенсаторные возможности иммунной системы при ВИЧ-инфекции крайне ограничены в связи с тем, что мишенями инфекции служат ключевые клетки специфического иммунного ответа — Т-хелперы и макрофаги — продуценты основной массы регуляторных цитокинов. Нарушение их функций, в том числе и продукции важнейших цитокинов, лишает иммунную систему основных компенсаторных возможностей.

Другие приобретенные иммунодефициты отличаются от СПИДа менее фатальным течением и значительно более высокой частотой. С точки зрения этиологии, их можно разделить на две категории: одни развиваются как осложнения перенесенных заболеваний (например, диабета), другие представляют собой последствия лечения перенесенных заболеваний иммунодепрессантами (ятрогенные иммунодефициты). Иммунодефициты, как правило, сопутствуют нарушениям питания, злокачественным новообразованиям, инфекциям.

Опухолевые клетки своими продуктами препятствуют нормальному созреванию и функционированию лимфоцитов. Выраженный Т-клеточный дефицит характерен для больных лимфомой Хочкина. У последних не развивается кожно-аллергическая реакция гиперчувствительности замедленного типа в ответ на внутрикожную инъекцию распространенных микробных антигенов, к которым эти больные были ранее сенсибилизированы (антигены грибов рода Candida, столбнячный анатоксин). Лимфоциты крови таких больных дают ослабленный пролиферативный ответ на стандартные митогены.

Многие инфекции, особенно вирусные, приводят к формированию транзиторных иммунодефицитов. В одних случаях развитие иммунодефицитов является следствием внутриклеточного паразитирования вирусов в иммунокомпетентных клетках: вируса кори, вируса Эпштейна-Барра и др. В других случаях вирусная инфекция (вирус гриппа, вирус гепатита В) индуцирует продукцию и секрецию цитокинов (трансформирующий ростовой фактор-бета и др.), что приводит к серьезным нарушениям иммунорегуляции. Наиболее частые следствия разных инфекций — дисбаланс субпопуляций Т-хелперов ТН1 и ТН2 и продуцируемых ими цитокинов, который может вести к избирательной дефектности одной из форм иммунного ответа: клеточного или гуморального. С этим связана частота вторичных инфекций, развивающихся на фоне первичной вирусной инфекции.

Для элиминации вируса иммунная система должна иметь доступ к нему с целью распознавания его антигенов. При латентной вирусной инфекции отсутствует транскрипция генома вируса, и иммунная система не имеет доступа к его антигенам. Например, вирус герпеса после проникновения через эпителий распространяется по чувствительным нейронам в нервные ганглии, где персистирует (длительно пребывает) в состоянии латентности. Под влиянием внешних или внутренних факторов (солнечное облучение, гормональные сдвиги) происходит реактивация вируса с транскрипцией его генома в эпителиальных клетках. Это способствует активации иммунного ответа, в том числе CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, которые распознают и убивают инфицированные клетки. Таким образом, компенсаторное усиле-

ние иммунного ответа позволяет контролировать местную инфекцию, в связи с чем обострение инфекции (рецидив) сменяется ремиссией. Однако условия для персистенции вируса в нервном ганглии сохраняются.

Ятрогенные иммунодефициты являются следствиями проведенного лечения с использованием препаратов — иммунодепрессантов, необходимость которого может быть обусловлена: аутоиммунными заболеваниями, гиперчувствительностью к каким-то антигенам-аллергенам. Иммунодепрессанты используют также для предотвращения отторжения пересаженного аллотрансплантата (почки, сердца и др.). Иммуносупрессивным действием обладают цитостатики, которые применяют при химиотерапии опухолей. Среди наиболее широко применяемых иммунодепрессантов: кортикостероиды, циклофосфан, циклоспорин А.

Глюкокортикоидные гормоны и синтетические стероиды, которые широко используются в качестве иммунодепрессантов и противовоспалительных препаратов, соединяются с внутриклеточными рецепторами, эти комплексы препятствуют экспрессии генов интерлейкина-1, интерлейкина-2, интерлейкина-3, интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерферонов. Циклоспорин А препятствует синтезу интерлейкина-2 за счет блокады последней стадии передачи сигнала от Т-клеточного рецептора. Другой иммунодепрессант рапамицин блокирует синтез рецептора интерлейкина-2. Циклофосфан избирательно угнетает функции В-лимфоцитов, в том числе синтез иммуноглобулина М. В зависимости от механизмов действия иммунодепрессантов характер вызываемых ими иммунодефицитов различается. У больных, леченных циклоспорином А, дефектен клеточный ответ при относительной сохранности гуморального, а у больных, получивших курс циклофосфана — ситуация противоположна.

Иммунодефицитами нередко осложняется и лучевая терапия у больных с опухолями. Своеобразный иммунодефицит развивается у пациентов, перенесших хирургическое удаление селезенки: у них избирательно нарушены механизмы протективного гуморального ответа против патогенных капсульных бактерий (пневмококк).

Опосредованная антителами и клетками иммунопатология и возможности компенсации нарушенных функций иммунной системы. Эффекторные механизмы специфического иммунного ответа (комплемент, фагоцитирующие клетки, цитокины, медиаторы воспаления) не обладают специфичностью в отношении конкретного антигена. В связи с этим, иммунный ответ и сопутствующее воспаление могут вызывать повреждение собственных нормальных тканей организма. В норме такие побочные повреждающие эффекты специфического иммунного ответа контролируются системами саморегуляции, самоограничения иммунной системы и полностью прекращаются после завершения элиминации чужеродного антигена. В условиях сохранной врожденной иммунологической толерантности к собственным антигенам невозможно развитие аутоиммунных осложнений. Утрата или недостаточность механизмов контроля физиологического иммунного ответа или поддержания аутотолерантности могут вести к иммунопатологии.

Заболевания, обусловленные неконтролируемыми избыточными иммунными реакциями, называются *болезнями гиперчувствительности*. Общепринятым в медицине является подразделение таких заболеваний по преобладающим формам иммунного ответа, которые ведут к повреждению ткани (таблица 7.7).

Тип реакции	Назван раз клин при
I тип	Анафил кие реа 30 мин
II тип	Цитото реакци 5–12 ч
III тип	Иммун плексн реакци 3–8 ча
IV тип	Клеточ опосре реакци гиперч тельно ленног 24–48

При болезня
ческим механиз
к классу иммуно
и способность а
ток и базофило
фиксированным
нов Е ведет к их
рованных медиа
слоты, цитокин

Таблица 7.7

Реакции гиперчувствительности.

Тип реакции	Название, время развития клинических признаков	Иммуно-патологические механизмы	Примеры
I тип	Анафилактические реакции 30 мин.	В ответ на аллерген происходит продукция иммуноглобулинов Е, которые связываются с Fc-рецепторами на тучных клетках и базофилах. Аллерген связывается с иммуноглобулином Е, чем индуцируется выброс из клеток медиаторов: гистамина, серотонина, лейкотриенов и др.	Анафилактический шок Атопические заболевания
II тип	Цитотоксические реакции 5–12 час.	В ответ на антиген вырабатываются антитела-иммуноглобулины G и M, которые связываются с антигеном в составе мембраны клетки-мишени и вызывают комплемент-опосредованный лизис клетки-мишени	Лекарственные цитопении: анемия, лейкопения, тромбоцитопения
III тип	Иммунокомплексные реакции 3–8 час.	В результате одновременной циркуляции в крови антигена и антител против него формируются иммунные комплексы, которые вызывают активацию системы комплемента по классическому пути, с продукцией анафилотоксинов (C3a и C5a), иммунные комплексы могут осаждаться в стенках сосудов, вызывая их повреждение	Сывороточная болезнь Системная красная волчанка
IV тип	Клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности замедленного типа 24–48 час.	Присутствие в организме клона сенсибилизированных Т-лимфоцитов проявляется их активацией при контакте с антигеном с продукцией и секрецией цитокинов, активирующих Т-лимфоциты и макрофаги (интерлейкин-2, интерферон-гамма), при участии активированных макрофагов разыгрывается иммунное воспаление	Реакция отторжения гомотрансплантата Туберкулиновые реакции Контактные дерматиты

При болезнях *гиперчувствительности I типа* главным иммуно-патогенетическим механизмом является продукция специфических антител, относящихся к классу иммуноглобулина Е, проявляющих повышенную гомоцитотропность и способность адсорбироваться на высокоаффиных Fc-рецепторах тучных клеток и базофилов. Последующая реакция специфического антигена с такими фиксированными на мембранах клеток антителами класса иммуноглобулина Е ведет к их дегрануляции с массивным выбросом из клеток пресинтезированных медиаторов: вазоактивных аминов, метаболитов арахидоновой кислоты, цитокинов, опосредующих местные и системные повреждения тканей.

Антитела, относящиеся к другим классам (иммуноглобулины M и G), могут вызывать повреждение тканей за счет рекрутирования и активации воспалительных клеток (гранулоцитов, макрофагов) и активации системы комплемента. Патогенетическое действие эти антитела могут проявлять в двух формах: или циркулирующие в крови антитела способны связаться со своими антигенами на мембране клетки-мишени (*II тип гиперчувствительности*), или антитела в составе иммунных комплексов могут циркулировать в крови и откладываться в тканях в виде депозитов (*III тип гиперчувствительности*).

Антитела против циркулирующих клеток или определенных тканевых антигенов вызывают селективное повреждение только тех клеток и тканей, где экспрессирован специфический для них антиген. Эти антитела классов M и G являются аутоантителами или антителами против чужеродного антигена, перекрестно реагирующего с каким-то собственным антигеном. В результате связывания таких антител с соответствующим антигеном на мембране клетки или в составе ткани они вызывают активацию системы комплемента, которая ведет к цитолизу клетки-мишени. Кроме того, антитела могут быть специфичны в отношении функционально значимых клеточных структур, например, рецепторов гормонов.

Иммуно-патогенетические механизмы опосредованных антителами повреждающих реакций мало отличаются от ранее описанных механизмов защитного действия антител. Те же самые эффекторные механизмы гуморального иммунного ответа вовлекаются уже не в защитные, а в повреждающие ткани организма реакции.

Поскольку пусковым событием при иммунокомплексной патологии является отложение в тканях депозитов иммунных комплексов, компенсаторные реакции иммунной системы направлены на удаление (элиминацию) циркулирующих иммунных комплексов. Эффективность удаления иммунных комплексов из циркуляции зависит от нескольких параметров:

— от величины иммунных комплексов: наиболее крупные комплексы активнее фагоцитируются мононуклеарными фагоцитами и подвергаются деградации в них;

— от функциональной полноценности системы мононуклеарных фагоцитов, экспрессии на мембранах моноцитов и макрофагов Fc- и CR1-рецепторов, которыми опосредован захват иммунных комплексов; дефекты фагоцитирующих клеток становятся причиной персистенции и последующей депозиции иммунных комплексов;

— от сохранности компонентов системы комплемента, которая при связывании иммунными комплексами активируется по классическому пути и участвует в усилении фагоцитоза иммунных комплексов через CR1-рецепторы. Поэтому генетические дефекты белков системы комплемента C2 и C4, которые ведут к снижению продукции C3b-фракции, фигурируют среди причин развития иммунокомплексной патологии. А при отложении в тканях иммунных комплексов рекрутирование воспалительных клеток может идти в обход дефектного звена за счет активации комплемента по альтернативному пути или комплемент-независимыми путями;

— от продукции и секреции воспалительными клетками цитокинов, способных влиять на функции макрофагов, эндотелиальных клеток, на проницаемость сосудов.

Формирование комплексов «антиген/антитело» происходит постоянно в динамике специфического гуморального иммунного ответа. При инфекциях, интоксикациях реакция комплексообразования играет защитную роль, способствуя нейтрализации токсинов, внеклеточных вирусов или опсонизации и элиминации бактерий. Существование компенсаторных механизмов иммунной системы, ограничивающих уровень накопления и время циркуляции иммунных комплексов в крови, препятствующих их депозиции в тканях, предохраняет организм от развития иммуно-комплексной патологии.

В *клеточно-опосредованных реакциях гиперчувствительности замедленного типа* антитела не участвуют, а участвуют антиген-распознающие Т-лимфоциты — продуценты цитокинов и вовлекаемые ими в качестве клеток-эффекторов макрофаги или цитотоксические Т-лимфоциты. Как и при гуморальном иммунном ответе, эффекторные механизмы клеточного иммунного ответа одинаковы в случае антимикробной защиты и в случае иммуно-патологических реакций с повреждением тканей.

Способность иммунной системы отвечать на собственные аутоантигены постулирована под названием «аутотолерантность». Наиболее надежным механизмом формирования аутотолерантности является негативная селекция клонов Т-лимфоцитов в тимусе или клональная делеция (утрата) В-лимфоцитов, при которой избирательно погибают за счет индукции апоптоза клетки, способные ответить на собственные антигены, т. е. аутореактивные Т- и В-лимфоциты. Однако аутореактивные В-лимфоциты постоянно выявляются во взрослом организме в результате поликлональной активации. Далеко не все аутоантигены представлены в тимусе в период негативной селекции аутореактивных клонов. Другой механизм формирования аутотолерантности — клональная анергия, при которой аутореактивные клоны выживают, но утрачивают способность отвечать на аутоантигены.

Поломка или утрата механизмов, в норме ответственных за поддержание аутотолерантности, приводят к развитию аутоиммунных реакций и заболеваний. Утрата толерантности может быть связана с неполной делецией аутореактивных клонов или с резкими изменениями регуляции аутореактивных лимфоцитов, которые в норме проявляли анергию к собственным антигенам.

7.3. Участие иммунной системы в нарушении функций и формировании компенсаторных реакций других физиологических систем

Специфические антигенраспознающие рецепторы Т- и В-лимфоцитов обеспечивают распознавание не только «чужого» антигена, но и малейших изменений в структуре своих молекул. Распознавание таких изменений служит для иммунной системы сигналом включения компенсаторных механизмов. Пластичность и динамичность иммунной системы и систем ее регуляции позволяют ей участвовать в компенсаторных реакциях других физиологических систем организма.

Взаимодействие иммунной системы с системой гемопоэза. Продукты секреции иммунокомпетентных клеток, цитокины, принимают участие в регуляции конститутивного гемопоэза в нормальных условиях и индуцибельно-

го компенсаторного гемопоэза, проявляющегося приростом продукции клеток в ответ на действие разных индукторов.

Любая инфекция, травма, воспаление, сопровождающиеся развитием иммунного ответа, проявляются лейкоцитозом за счет быстрого рекрутирования клеток в циркуляцию и усиления их продукции. В этих компенсаторных процессах принимают участие воспалительные цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор-α. Интерлейкин-1, продуцируемый активированными макрофагами, стимулирует продукцию КСФ-ГМ, КСФ-М и КСФ-Г стромальными клетками костного мозга. С этим, очевидно, связана описанная многократно способность интерлейкина-1 защищать экспериментальных животных от летальных доз обучения. Туморнекротизирующий фактор, в свою очередь, индуцирует секрецию КСФ-М, КСФ-ГМ, КСФ-Г и интерлейкина-1 не только макрофагами, но и эндотелиальными клетками и фибробластами. Кроме того, туморнекротизирующий фактор выступает в качестве синергиста КСФ-ГМ, КСФ-М, интерлейкина-3, усиливая пролиферацию предшественников моноцитов, повышая количество циркулирующих моноцитов.

По мере развития иммунного ответа и активации лимфоцитов в периферических лимфоидных органах начинают продуцироваться лимфокины: интерлейкин-3, интерлейкин-5, интерлейкин-6, интерлейкин-9, действующие в качестве ростовых факторов и стимулирующие продукцию лейкоцитов. Усиление продукции лейкоцитов при иммунном ответе необходимо для обеспечения эффекторных защитных функций.

При инфекции или воспалении возникает необходимость гиперпродукции фагоцитирующих клеток и лимфоцитов, которые усиленно рекрутируются из кровяного русла в очаг воспаления. Эту компенсаторную гиперпродукцию и обеспечивают секретируемые активированными макрофагами и лимфоцитами цитокины: интерлейкин-1, интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор, интерлейкин-3, интерлейкин-5, интерлейкин-7.

Установлена способность туморнекротизирующего фактора-α оказывать антипролиферативное и даже цитотоксическое действие на злокачественно трансформированные клетки миелоидных линий. Помимо прямого цитотоксического действия туморнекротизирующего фактора на злокачественно трансформированные клетки, защитный противоопухолевый эффект связан со способностью туморнекротизирующего фактора усиливать экспрессию на этих клетках антигенов гистосовместимости I класса, которые необходимы для распознавания и уничтожения подобных клеток цитотоксическими лимфоцитами.

На примере эффектов туморнекротизирующего фактора-α видно, что цитокины могут участвовать не только в регуляции конститутивного и индуцибельного гемопоэза, но и в компенсаторных процессах при нарушении гемопоэза.

Взаимодействие иммунной системы с системой гемостаза. При воспалении нередко повышается активность свертывания крови, что проявляется формированием отложений фибриновых сгустков в воспаленных тканях.

В норме эндотилеальные клетки ингибируют свертывание крови, но при воспалении формированию фибриновых сгустков в микрососудах воспаленного участка ткани способствуют нарушения синтеза белков противосвертывающей системы эндотелиальными клетками. Наиболее выраженное влияние

на гемостатически
тизирующий факто
действием туморне
ливается транскри
VII плазменного ф
активной протром
жается активность
жения его транскр
α существенно уси
ринового сгустка.
синтез тканевого а
тора активатора п
тенциал эндотелия
эндотелиальные к
снижению фибри
фибрина. Образов
их токсинов через

Тромбоциты со
лина Е и могут бы
телами. Иммуноп
тотоксические сво
реакций немедлен

Тромбоциты уч
филами. Результат
рующего фактора
филов также прои
дукция ТАФ клет
нередко сочетается
ты — простагланд
тами ТАФ среди
эндотелиальные к
тельная часть син
для ТАФ содержа
гие клетки. Благо
дающие эффекты

Участие иммун
ным реакциям ор
ческий ответ, ин
факторами. Сущ
этим ранним не
иммунным ответ
посредственное у
ками эндотелия

Основными уч
никший в органи
ется тканевыми
правило, недоста
модействия макр
реции ряда цито

на гемостатические свойства эндотелиальных клеток оказывает туморнекротизирующий фактор-α, секретируемый макрофагами воспаленных тканей. Под действием туморнекротизирующего фактора-α в эндотелиальных клетках усиливается транскрипция гена тканевого фактора, поддерживающего активность VII плазменного фактора свертывания крови во внешнем пути формирования активной протромбиназы («Основы физиологии человека», т. 1, гл. 6), и снижается активность тромбомодулина, активирующего белок «С», за счет снижения его транскрипции. Благодаря этому, туморнекротизирующий фактор-α существенно усиливает образование тромбина и, как следствие этого, фибринового сгустка. Одновременно туморнекротизирующий фактор-α угнетает синтез тканевого активатора плазминогена и усиливает экспрессию ингибитора активатора плазминогена, снижая тем самым фибринолитический потенциал эндотелия. В целом, действие туморнекротизирующего фактора-α на эндотелиальные клетки приводит к усиленному образованию тромбина, к снижению фибринолиза, что способствует внутрисосудистому отложению фибрина. Образовавшийся тромб препятствует распространению микробов, их токсинов через кровеносное русло из очага воспаления.

Тромбоциты содержат низкоаффинные Fcε-рецепторы для иммуноглобулина Е и могут быть активированы через указанные рецепторы этими антителами. Иммуноглобулин Е-активированные тромбоциты секретируют цитотоксические свободные радикалы, участвующие в развитии аллергических реакций немедленного типа.

Тромбоциты участвуют в воспалении, кооперируя с базофилами и нейтрофилами. Результатом такой кооперации служит продукция тромбоцит-активирующего фактора (ТАФ). Иммуноглобулин Е-опосредованная активация базофилов также проявляется синтезом ТАФ, активирующего тромбоциты. Продукция ТАФ клетками-участниками воспаления или аллергических реакций нередко сочетается с образованием продуктов окисления арахидоновой кислоты — простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов. Основными продуцентами ТАФ среди воспалительных клеток являются эозинофилы, макрофаги, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, базофилы и сами тромбоциты. Значительная часть синтезированного ТАФ сохраняется внутри клеток. Рецепторы для ТАФ содержат тромбоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и другие клетки. Благодаря указанным свойствам, ТАФ опосредует многие повреждающие эффекты в отношении клеток и тканей при воспалении и аллергии.

Участие иммунной системы в воспалении. Воспаление относится к защитным реакциям организма, которые представляют собой ранний неспецифический ответ, индуцированный инфекцией или другими повреждающими факторами. Существует отчетливая взаимосвязь и преемственность между этим ранним неспецифическим ответом и последующим специфическим иммунным ответом. Клетки и молекулы иммунной системы принимают непосредственное участие в воспалительной реакции, взаимодействуя с клетками эндотелия сосудов, соединительной ткани и другими.

Основными участниками воспаления являются тканевые макрофаги. Проникший в организм патогенный агент захватывается, убивается и разрушается тканевыми макрофагами. Однако этой защитной функции бывает, как правило, недостаточно для предотвращения инфекции. Как следствие взаимодействия макрофагов с микробами наблюдается индукция синтеза и секреции ряда цитокинов: интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8,

интерлейкина-12, туморнекротизирующего фактора, которые получили общее название «провоспалительные цитокины». Все они оказывают как местные, так и системные эффекты.

Начальный местный их эффект — это инициация воспаления за счет расширения сосудов, усиления местного кровотока (жар, краснота) и повышения их проницаемости, которое ведет к накоплению экссудата (отек, боль). В состав выпота входят защитные молекулы: иммуноглобулины, компоненты комплемента. Последующий местный эффект цитокинов — это индукция экспрессии на эндотелии адгезивных молекул, связывающих циркулирующие в крови лейкоциты и способствующих их миграции из капилляров в ткани. Уже через несколько минут после контакта с цитокинами на поверхности эндотелиальных клеток появляются адгезивные молекулы, названные селектинами. Селектины связывают лейкоциты крови через посредство углеводных компонентов их поверхностных гликопротеинов. На этой первой стадии адгезия клеток еще слабо выражена: лейкоциты совершают скользящие движения по поверхности эндотелия. Через несколько часов от начала воспаления на эндотелии под влиянием цитокинов индуцируется экспрессия других адгезивных молекул, получивших обозначение ICAM-1, которые способны связываться с комплементарными молекулами-интегринами (LFA-1 и Мас-1) на поверхности фагоцитов. На этой стадии в качестве синергиста туморнекротизирующего фактор-α выступает интерлейкин-8, усиливающий прочность адгезии лейкоцитов к эндотелию. Скольжение лейкоцитов на этой стадии прекращается и начинается прохождение лейкоцитов через эндотелий.

Взаимодействие специальных адгезивных молекул на лейкоцитах и на эндотелиальных клетках позволяет лейкоцитам преодолевать барьер сосудистой стенки путем диапедеза.

Дальнейшая миграция лейкоцитов через ткани в очаг инфекции или воспаления контролируется специальными молекулами — белками низкой молекулярной массы — *хемокинами*, которые синтезируются и секретируются не только активированными макрофагами, но и эндотелиальными клетками, фибробластами, гладкомышечными клетками. Их основная функция — служить хемоаттрактантами для лейкоцитов, рекрутировать их в очаг воспаления. Для нейтрофилов хемоаттрактантом служит интерлейкин-8, а для моноцитов — моноцитарный хемоаттрактантный протеин. Хемокины связываются с молекулами протеогликанов во внеклеточном матриксе, и лейкоциты продвигаются по градиенту концентрации этих молекул в очаг воспаления. По ходу миграции хемокины оказывают на лейкоциты и активирующее действие.

Наряду с местными эффектами, провоспалительные цитокины вызывают ряд системных реакций. В качестве эндогенных пирогенов выступают интерлейкин-1 и интерлейкин-6. Кроме того, интерлейкин-1 и интерлейкин-6 индуцируют острофазовый ответ, причем интерлейкин-1 усиливает синтез интерлейкина-6 клетками Купфера. Среди белков острой фазы защитным действием обладает С-реактивный белок, который способен избирательно связываться с фосфорилхолином в составе мембран микроорганизмов. Связываясь с бактериями, С-реактивный белок способствует их фагоцитозу и активирует систему комплемента. Защитные функции выполняет и другой острофазовый белок — манноза-связывающий. Эти два белка в какой-то степени мимикрируют функции антител до их появления.

Одним из системных эффектов провоспалительных цитокинов является индукция лейкоцитоза, то есть увеличение количества циркулирующих нейтрофилов и эозинофилов за счет ускорения их выхода из костного мозга и депо, где они сохраняются в состоянии пристеночной адгезии.

Параллельно провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию на эндотелии молекул, запускающих процессы свертывания крови, что после формирования тромба препятствует распространению микробов через кровеносное русло, то есть предотвращает распространение инфекции из очага воспаления.

Однако при генерализации инфекции системные эффекты провоспалительных цитокинов, в частности туморнекротизирующего фактора, приобретают повреждающий характер. При сепсисе или септическом (эндотоксическом) шоке системный выброс туморнекротизирующего фактора-α моноцитами/макрофагами вызывает резкое расширение сосудов, потерю плазмы за счет повышения проницаемости сосудов, нарастание диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, которое вызывает образование микротромбов, ведет к полиорганной недостаточности и к летальному исходу.

Для предотвращения этих неблагоприятных системных эффектов туморнекротизирующего фактора-α иммунная система располагает механизмами негативной регуляции продукции и активности цитокинов. В качестве компенсаторного механизма клетками иммунной системы продуцируются растворимые рецепторы туморнекротизирующего фактора. Эти молекулы, поступающие в циркуляцию, образуют комплексы с молекулами туморнекротизирующего фактора, блокируя биологическую активность последнего и способствуя его ускоренной элиминации из организма. Похожую функцию может выполнять один из острофазовых белков — альфа-2-макроглобулин, ингибитор протеаз, который после взаимодействия с протеолитическими ферментами приобретает способность связывать туморнекротизирующий фактор и содействовать его выведению из организма.

Компенсаторную роль при воспалении играют цитокины, получившие название «противовоспалительные»: интерлейкины 4, 10, 13 и трансформирующий ростовой фактор-бета. Они продуцируются макрофагами или Т-лимфоцитами. Эти цитокины ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов, являя собой пример негативной регуляции с обратной связью.

Участие иммунной системы в пирогенезе. Лихорадка служит одним из основных проявлений инфекции, хронического воспаления, злокачественных новообразований. Патогенез лихорадки (пирогенез) связан с развитием защитных реакций организма, в частности, с активностью лейкоцитов.

В регуляцию температуры тела вовлечены рецепторы гипоталамуса. При лихорадке гипоталамический регулятор температуры переводится на более высокий уровень эндогенным пирогеном. Индукторами синтеза эндогенного пирогена являются бактерии, их компоненты (липополисахарид клеточной стенки), их продукты (экзотоксины), вирусы, полинуклеотиды, получившие название «экзогенные пирогены». Эндогенный пироген вырабатывают лейкоциты, активированные фагоцитозом, или под действием других цитокинов — продуктов лимфоцитов. Эндогенный пироген был идентифицирован как интерлейкин-1, но и другие цитокины могут оказывать аналогичное действие на гипоталамус, вызывая лихорадку: туморнекротизирующий фактор-α, интерферон-альфа, интерлейкин-6.

Медиатором, связывающим активацию рецепторов интерлейкина-1 с ответом холодочувствительных нейронов, является простагландин-Е2 (ПГЕ2). *Под влиянием интерлейкина-1 уровень ПГЕ2 в гипоталамусе возрастает.* Механизм действия жаропонижающих лекарственных препаратов (аспирин, парацетамол) связан с их способностью ингибировать синтез простагландинов.

Участие лихорадки в защите организма проявляется: угнетением размножения и токсичности патогенных микроорганизмов и повышением эффективности механизмов иммунитета при повышенной температуре крови и тканей. Так, при повышении температуры тела нарастает продукция интерферонов лейкоцитами, усиливаются функции нейтрофилов и лимфоцитов. Активация Т- и В-лимфоцитов под влиянием интерлейкина-1 усиливается при 39°С по сравнению с 37°С. При повышенной температуре тела клетки макроорганизма лучше защищены от цитотоксических эффектов туморнекротизирующего фактора-α.

Повышение температуры тела в определенной степени отражает активность иммунного ответа, так как и пирогенез, и иммуногенез запускаются одним и тем же медиатором — интерлейкином-1.

Участие иммунной системы в атерогенезе. Согласно современным представлениям, механизмы и этапы атерогенеза имеют много общего с механизмами и фазами воспаления. В развитии атерогенеза, как и в развитии воспалительного процесса, велика роль фагоцитирующих и эндотелиальных клеток, а также воспалительных цитокинов, ответственных за мобилизацию и активацию этих клеток. Все участвующие в атерогенезе клетки являются мишенями цитокинов и параллельно — продуцентами цитокинов.

Роль индуктора атерогенеза отводится модифицированным (окисленным) липопротеидам низкой плотности. Они же могут выполнять функции аутоантигенов, накопление которых в циркуляции приводит к специфическому иммунному ответу в виде продукции аутоантител. Результатом встречи аутоантигенов с аутоантителами является формирование иммунных комплексов со всеми вытекающими патогенетическими последствиями.

Конечным результатом атерогенеза является образование атеросклеротической бляшки, включающей некротическое ядро, кристаллы холестерина и значительное количество пенистых клеток макрофагального происхождения. Фиброзирование поверхностного липидного слоя бляшки связано с участием гладкомышечных клеток.

Начинается атерогенез, как и воспаление, с адгезии моноцитов к эндотелию. В норме эндотелиальные клетки не способны прочно адгезировать на себе моноциты, но они приобретают такую способность за счет экспрессии адгезивных молекул под влиянием провоспалительных цитокинов, в первую очередь — туморнекротизирующего фактора-α. Провоспалительные цитокины продуцируются и секретируются всеми типами клеток, участвующих в атерогенезе, в ответ на их активацию индуктором атерогенеза.

На активированных моноцитах также повышается экспрессия адгезивных молекул. Кроме того, туморнекротизирующий фактор-α ингибирует активность фермента — липопротеинлипазы макрофагов, что приводит к нарушению процессов потребления богатых триглицеридами липопротеинов низкой плотности, захвата и накопления клетками эфиров холестерина.

Под влиянием туморнекротизирующего фактора-α эндотелиальные клетки утрачивают свои антиадгезионные и антикоагуляционные свойства, повышается проницаемость эндотелия. Гладкомышечные клетки превращаются из контрактильных в пролиферирующие и синтезирующие. Моноциты после индуцированной туморнекротизирующим фактором-α адгезии проникают в интиму, где через скавенджер-рецепторы захватывают избыток холестерина. Перегрузка макрофагов ведет к накоплению в них эфиров холестерина и к трансформации их в пенистые клетки.

Наряду с синергическими эффектами провоспалительных цитокинов (туморнекротизирующего фактора-α, интерлейкина-1 и интерлейкина-6), способствующих развитию атерогенеза, антагонистические эффекты других цитокинов тормозят этот процесс. Так, секретируемый активированными гладкомышечными клетками и макрофагами КСФ-М облегчает захват липопротеинов и обратный транспорт холестерина, предупреждает появление очагов некроза в бляшке, снижает уровень холестерина плазмы.

Участие иммунной системы в регуляции метаболизма. Синдром потери массы тела, характерный для многих хронических инфекций, злокачественных новообразований является результатом продукции провоспалительных цитокинов, в первую очередь — туморнекротизирующего фактора, который, в связи с этим получил второе название — *кахектин*.

Механизм действия кахектина на адипоциты состоит в супрессии синтеза ключевых ферментов липогенеза, включая липопротеинлипазу, глицеролфосфатдегидрогеназу, ацетил коэнзим А-карбоксилазу и синтетазу жирных кислот. Синтез липопротеинлипазы ингибируется на уровне транскрипции. Ингибиция экспрессии генов липогенеза препятствует накоплению липидов в преадипоцитах, тормозит их созревание. Что касается зрелых адипоцитов, то под влиянием туморнекротизирующего фактора они утрачивают значительную часть имеющихся липидов. Разрушение периферической жировой ткани сопровождается активацией транспорта свободных жирных кислот в печень и липогенеза в ней с повышением локального синтеза жирных кислот.

Кроме того, туморнекротизирующий фактор-α вмешивается в процессы метаболизма в мышечной ткани, стимулирует гликогенолиз с нарастанием концентрации фруктозы-2, 6-бифосфата, со снижением уровня клеточного гликогена и повышением продукции лактата. Этому сопутствует усиление транспорта гексоз через плазматическую мембрану, в том числе — повышенное поглощение глюкозы.

У многих больных с синдромом потери массы тела в крови выявляется повышенный уровень туморнекротизирующего фактора-α. Лечение таких больных препаратами, ингибирующими синтез туморнекротизирующего фактора-α (пентоксифиллин), позволяет предупредить у них фатальную потерю массы тела.

Взаимодействие иммунной и нейроэндокринной систем. Экспериментальные данные и клинические наблюдения свидетельствуют о способности нейроэндокринной системы контролировать и регулировать иммунную систему. Наиболее убедительным примером эндокринной регуляции иммунной системы могут служить иммунотропные эффекты глюкокортикоидных гормонов. Глюкокортикоиды вызывают значительные изменения количества циркулирующих в крови лейкоцитов: повышению количества нейтрофилов

сопутствует снижение количества базофилов, эозинофилов и особенно — моноцитов и лимфоцитов. Среди лимфоцитов наиболее чувствительными к действию глюкокортикоидов являются CD4+-Т-клетки. Глюкокортикоиды блокируют клеточно-опосредованный иммунный ответ, угнетают функции Т-лимфоцитов, моноцитов-макрофагов и натуральных киллеров. Глюкокортикоиды ингибируют синтез разных цитокинов, продуцируемых макрофагами (интерлейкина-1, туморнекротизирующего фактора) и Т-лимфоцитами (интерлейкина-2). Этот эффект глюкокортикоидов реализуется на уровне ингибиции экспрессии генов цитокинов (таблица 7.8).

Таблица 7.8

Влияния гормонов на функции иммунной системы.

Гормоны	Функции иммунной системы	Характер действия гормона на функцию иммунной системы
Стероидные		
Глюкокортикоиды	Продукция антител и цитокинов	Ингибиция
Половые стероиды	Функциональная активность лимфоцитов	Ингибиция
Полипептидные		
Кортикотропин	Продукция антител и цитокинов Активация макрофагов и естественных киллеров	Ингибиция
Соматотропин	Продукция антител, интерлейкина-2, активация макрофагов	Стимуляция
Окситоцин	Пролиферация Т-лимфоцитов	Стимуляция
Пролактин	Продукция интерлейкина-2, активация макрофагов	Стимуляция
Производные аминокислот		
Тироксин	Активация Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов	Стимуляция
Катехоламины	Митоген-индуцированная пролиферация Т-лимфоцитов	Стимуляция

Клетки иммунной системы способны продуцировать гормоны и нейропептиды, в то время как классические эндокринные органы, нейроны и глиальные клетки продуцируют цитокины. Рецепторы для всех вышеперечисленных типов молекул экспрессированы на клетках и иммунной, и нейроэндокринной систем.

Провоспалительные цитокины (туморнекротизирующий фактор-α, интерлейкин-1) обеспечивают взаимосвязь между эндокринной и иммунной системами. Итерлейкин-1 и туморнекротизирующий фактор-α индуцируют секрецию кортикотропина, соматотропина и тиреотропина клетками гипофиза, причем индукция секреции ими кортикотропина не блокируется индометацином — ингибитором циклооксигеназы. В то же время биологические жидкости, содержащие туморнекротизирующий фактор, супрессируют кортикотропин-индуцированный стероидогенез в клетках коры надпо-

чечников. Способ
только туморнекр
товому фактору-β
ми надпочечнико
Быстрое повы
вет на внутривен
отражать усилени
вие на кору надп
Механизм обр
тикоидами включ
щего фактора-α
лисахаридом. Эн
ных эффектов л
дов связан с инг
тизирующего фа
пенсация нежела
го фактора-α и
регуляции с обр
чечников.

чечников. Способность тормозить синтез стероидных гормонов присуща не только туморнекротизирующему фактору-α, но и трансформирующему ростовому фактору-β и распространяется на синтез стероидов не только клетками надпочечников, но и клетками яичников и яичек.

Быстрое повышение в плазме уровней кортизола и кортикостерона в ответ на внутривенное введение туморнекротизирующего фактора-α может отражать усиление секреции кортикотропина и его стимулирующее действие на кору надпочечников.

Механизм обратной регуляторной связи между цитокинами и глюкокортикоидами включает угнетение последними секреции туморнекротизирующего фактора-α моноцитами, стимулированными бактериальным липополисахаридом. Эндогенные глюкокортикоиды защищают организм от летальных эффектов липополисахарида. Протективный эффект глюкокортикоидов связан с ингибицией синтеза воспалительных цитокинов (туморнекротизирующего фактора-α, интерлейкина-1). Таким образом достигается компенсация нежелательных повреждающих эффектов туморнекротизирующего фактора-α и интерлейкина-1 за счет активации ими системы негативной регуляции с обратной связью, включающей стимуляцию гипофиза и надпочечников.

Глава 8. Механизмы компенсации нарушенных функций системы кровообращения

Основной функцией системы кровообращения является транспорт веществ. Этот транспорт обеспечивает адекватное потребностям метаболизма снабжение тканей и органов необходимыми веществами, а также доставку продуктов метаболизма к органам выделения. Соответственно, нарушения функции системы кровообращения проявляются в виде недостаточности адекватного кровоснабжения тканей и органов, что получило название *недостаточность кровообращения*. Вместе с тем, зависимость процессов жизнедеятельности от необходимости адекватного кровоснабжения тканей и органов, очевидно, послужила основой эволюционного развития многообразных внутри- и межсистемных механизмов компенсации нарушения функции системы кровообращения. В связи с этим, *недостаточностью кровообращения* называют неспособность системы кровообращения обеспечивать адекватное метаболическим потребностям кровоснабжение тканей и органов, а также состояние, когда адекватное кровоснабжение в покое обеспечивается за счет компенсаторных процессов, а неадекватность кровоснабжения выявляется лишь в условиях повышения метаболических потребностей тканей и органов, например, при физической нагрузке. Таким образом, недостаточность кровообращения может быть некомпенсированной и компенсированной.

Основная функция системы кровообращения обеспечивается функциями сердца и кровеносных сосудов, следовательно, и недостаточность кровообращения может быть следствием нарушения функций сердца *(сердечная недостаточность)* и функций сосудов *(сосудистая недостаточность)*.

Такое деление в значительной степени условно, поскольку деятельность сердца и функции сосудов взаимосвязаны, и нарушения в насосной функции сердца неизбежно прямо или опосредованно ведут к изменениям функционального состояния артериального, микроциркуляторного и венозного сосудистого русла, и, наоборот, сосудистая недостаточность вызывает нарушения насосной функции сердца. Поэтому деление недостаточности кровообращения на сердечную и сосудистую подразумевает лишь характеристику первичного звена в нарушениях адекватного кровоснабжения тканей.

8.1. Сердечная недостаточность и ее компенсация

Насосная, или гемодинамическая, функция сердца, мерой которой является сердечный выброс (минутный объем крови), является ведущей характе-

ристикой системы кровообращения, определяющей адекватность кровоснабжения тканей и органов. Соответственно, *сердечной недостаточностью* называют неспособность сердца обеспечить адекватное метаболическим потребностям кровоснабжение тканей и органов в покое и (или) при физической нагрузке. Поскольку при этом подразумевается адекватность величины сердечного выброса (СВ), можно было бы полагать, что для сердечной недостаточности всегда характерно снижение величины этого параметра насосной функции сердца. Однако наличие мощных компенсаторных реакций, особенно на доклинических стадиях сердечной недостаточности, нередко поддерживает величину минутного объема крови (МОК) на нормальном или даже несколько увеличенном уровне. В таких случаях признаком сердечной недостаточности становится неадекватный (сниженный) прирост СВ при субмаксимальной физической нагрузке, а также изменения внутрисердечной гемодинамики. При этом необходимостью становится индивидуализация оценки степени увеличения МОК, поскольку и у здоровых, но не тренированных людей, величина прироста СВ на физическую нагрузку, как правило, меньше, чем у здоровых, но тренированных лиц.

Основные гемодинамические проявления недостаточности насосной функции сердца, в основном, сводятся, во-первых, к уменьшению величины МОК и перфузии тканей, во-вторых, к повышению объема и давления крови в венозной части системы кровообращения. Эти два гемодинамических признака нередко даже включают в определение понятия «сердечная недостаточность», считая, что ее начальные стадии характеризуются ненормальным повышением венозного давления при физической нагрузке, или неспособностью к нормальному повышению СВ в условиях физической нагрузки, или и тем, и другим вместе.

Сердечная недостаточность может быть острой и хронической. *Острая сердечная недостаточность*, как правило, возникает в условиях нарушения возбудимости (пароксизмальная тахикардия, мерцательная аритмия), проводимости (атриовентрикулярная блокада), ишемического или токсического повреждения миокарда и нарушений сократимости (инфаркт, миокардиты, кардиомиопатия). Основными проявлениями острой сердечной недостаточности являются кардиогенный шок и отек легких. Резкое снижение величины СВ при повреждении миокарда (например, при обширном инфаркте, выраженной аритмии), наряду с рефлекторным, как правило, болевым нарушением регуляции сосудистого тонуса, ведет к падению артериального давления (АД) и кровоснабжения тканей, что и получило название кардиогенного шока. При менее тяжелых повреждениях миокарда уменьшение СВ компенсируется приростом общего сосудистого сопротивления, что поддерживает определенный уровень АД, и кардиогенный шок отсутствует. Таким образом, кардиогенный шок есть следствие снижения сердечного выброса при недостаточности компенсаторного повышения сосудистого сопротивления, что и проявляется в снижении АД. Сниженный СВ и АД, наряду с артериальной вазоконстрикцией, приводят к резкому нарушению органного и тканевого кровотока, вплоть до ишемии и некроза тканей (печени, желудочно-кишечного тракта, кончика носа, ушных раковин и др.). Снижение систолического давления в аорте ниже 80 мм рт. ст. нарушает коронарный кровоток, метаболические процессы в миокарде, что ведет к еще большему нарушению сократи-

тельной и, соответственно, насосной функции сердца. Очевидно, что компенсаторные реакции при таком развитии острой сердечной недостаточности малоэффективны.

Острая недостаточность насосной функции левого желудочка может проявляться и в виде повышения объема крови в легочных венах, повышения венозного легочного давления и развития отека легких. В основе механизма развития отека легких лежит рост гидростатического давления в капиллярах легких при гиперволемии малого круга и венозной гипертензии. Явления застоя крови в легких, сопровождающие гиперволемию малого круга и венозную гипертензию, ведут к гипоксии, повышающей проницаемость легочных капилляров и тем самым способствующей отеку. Способствуют формированию отека легких и стандартные реакции компенсации недостаточного сердечного выброса — активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензинальдостероновой систем, увеличение секреции вазопрессина и др., приводящие к задержке в организме натрия и воды, повышению общего сосудистого сопротивления и перегрузке миокарда, увеличению давления крови в малом круге. При возникновении острой сердечной недостаточности эти компенсаторные реакции не только не эффективны, но и напротив, могут способствовать формированию отека легких. Острая сердечная недостаточность может быть следствием и другой причины — резко возникающего дефицита диастолического наполнения, например, при развитии эксудативного перикардита, гидро- и гемоперикардита и тампонады сердца. Тем не менее, основные проявления острой недостаточности остаются теми же — снижение сердечного выброса, АД при неадекватной реакции прироста общего сосудистого сопротивления и нарастание легочной гиперволемии и давления в малом круге кровообращения.

Острая сердечная недостаточность связана, в основном, с нарушением образования в нем энергии, тогда как хроническая — с недостаточной утилизацией энергетических фосфатов. В то время как в норме сердечная мышца для обеспечения энергетических процессов использует лактат, при недостаточности сердца он не потребляется миокардом, а переходит в кровь, что является показателем анаэробного процесса обмена и нарушения энергетики. В результате, при компенсаторной гипертрофии сердца не отмечается отклонений в контрактильных свойствах сердечной мышцы, тогда как при недостаточности сердца они выявляются.

Закон Старлинга утверждает, что кислородная потребность определяется диастолическим объемом сердца, т. е. исходной длиной миокардиальных волокон. В этой связи, хотя гипертрофированное и декомпенсированное сердце характеризуется перерастяжением мышечных волокон, не связанным с выполняемой работой, оно все равно требует увеличенного потребления кислорода (рис. 8.1).

На рис. 8.1. показаны реакции сердца на острую недостаточность левого желудочка, которая приводит к смещению кривой сократительной функции левого желудочка вниз и вправо. Без компенсации по механизму Старлинга ударный объем (УО) упал до точки А (рис. 8.1), и МОК был бы существенно снижен. Однако систолический объем частично восстанавливается за счет повышения конечно-диастолического давления (КДД) в левом желудочке (точка Б на рис. 8.1а и в таблице к нему). Это приводит к некоторому увеличению МОК. На этом компенсаторные реакции не заканчиваются. При сни-

Рис. 8.1. а)

		ЧСС, уд./мин.	УО, мл	МОК, мл
Норма		75	70	5250
Недостаточность	А	75	30	2250
Компенсаторные реакции	Б	75	40	3000
	В	90	45	4050

Рис. 8.1. а) Соотношение между ударным объемом (УО), минутным объемом крови (МОК) и конечно-диастолическим объемом (КДО) левого желудочка в норме и при его недостаточности (точка А), а также при компенсаторных реакциях (точки Б и В), б) кривые венозного возврата в норме (точка 1), при сердечной недостаточности (точка 2) и при компенсаторных реакциях (точка 3).

Показано, что при сердечной недостаточности снижение венозного возврата от точки 1 до точки 2 сопровождается выраженным уменьшением МОК. Включение же механизмов компенсации вызывает повышение венозного возврата и МОК (пунктирные линии и точка 3).

ударного и минутного объемов, вызванном острой недостаточностью левого желудочка, уменьшается кровенаполнение русла системной циркуляции. В этих условиях активируются барорецепторы. Рефлекторные адренергические реакции увеличивают периферическое сосудистое сопротивление, повышая АД. Эти же реакции приводят к учащению сердечных сокращений. В дальнейшем повышается содержание в крови катехоламинов. В результате кривая функции левого желудочка смещается вверх и влево (точка 3 на рис. 8.1 и в таблице к нему). Положительный инотропный эффект адренергической стимуляции приводит к дальнейшему увеличению УО, а также к некоторому снижению КДД в левом желудочке. Дополнительно к этому рефлекторное учащение сердечных сокращений приводит к приближению МОК к нормальным величинам.

Кроме того, подключаются механизмы, увеличивающие объем циркулирующей крови (ОЦК), что способствует поддержанию повышенного СВ. Один из механизмов повышения ОЦК и МОК обусловлен сниженным почечным кровотоком, активацией регин-ангиотензивной системы и возросшей секрецией альдостерона, обеспечивающего реабсорбцию натрия и воды. Другим механизмом компенсации снижения венозного возврата и МОК при сердечной недостаточности является рефлекторная тахикардия и активация симпатической нервной системы. Последнее приводит к повышению венозного тонуса и системного АД, а также венозного возврата и МОК (рис. 8.1б).

Хроническая сердечная недостаточность возникает вследствие многочисленных причин, приводящих к трем основным патологическим факторам, нарушающим насосную функцию сердца: перегрузке сердца давлением (перегрузка на выходе), перегрузке сердца объемом (перегрузка на входе), ишемическому, токсическому или метаболическому повреждению миокарда (миокардиальная недостаточность). При одних заболеваниях недостаточность сердца может быть обусловлена действием одного из указанных факторов (перегрузка давлением при стенозе устья аорты, перегрузка объемом при клапанном пороке, повреждение миокарда при миокардите), при других — сердечная недостаточность есть следствие действия нескольких факторов (повреждение миокарда и перегрузка объемом при ишемической болезни сердца, перегрузка давлением и ишемическое повреждение миокарда при артериальной гипертензии).

Сердечная недостаточность миокардиального происхождения, наряду с классической *систолической* формой (сниженная или неадекватная нагрузке фракция выброса), может иметь и *диастолическую* форму при нарушении наполнения кровью желудочков вследствие нарушений расслабления или уменьшения податливости их стенок. Так происходит, например, при амилоидозе сердца и гипертрофической кардиомиопатии. Исходя из сущности понятия «насосная функция» сердца как способности перекачивать определенный объем крови из системы низкого давления в систему высокого давления, недостаточность этой функции неизбежно проявляется в повышении объема и давления крови в венозной части системы кровообращения или несоответствии объема сердечного выброса объему венозного возврата. В этой связи, сердечная недостаточность миокардиального происхождения приводит к повышению объема и давления крови на входе сердца. Систолическая и диастолическая формы миокардиальной сердечной недостаточности могут быть связаны с нарушениями транспорта Ca^{++} в кардиомиоцитах, в таких случаях выделяют: 1) систолическую форму недостаточности с недогрузкой кардиомиоцитов кальцием (нарушение функции кальциевых каналов мембраны, недостаточный выход Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума, увеличение митохондриального пула Ca^{++} с ослаблением ресинтеза АТФ и др.), 2) диастолическую форму недостаточности с перегрузкой кардиомиоцитов кальцием (снижение активности Ca^{++}-АТФазы саркоплазматического ретикулума, ответственной за обратный захват кальция), 3) смешанную форму.

Поскольку перегрузка сердца или повреждение миокарда могут относиться к его левым или правым камерам, *различают хроническую левосердечную* (левожелудочковую) и *правосердечную* (правожелудочковую) *недостаточность.*

Хроническая сердечная недостаточность проявляется как недостаточность в условиях нагрузки. По данным Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации, хроническая недостаточность на ранней стадии идет по недостаточности левого сердца, а позже — как недостаточность правого сердца. Чаще всего хроническая сердечная недостаточность характеризуется такими основными симптомами, как одышка и отечные явления. У 30–40% людей старше 65 лет имеет место хроническая сердечная недостаточность. Почти 90% людей с хронической сердечной недостаточностью страдают гипертонией или коронарной болезнью сердца. К другим причинам этой формы сердечной недостаточности относятся кардиомиопатии, а также сахарный диабет. По данным ряда исследований, у 16% больных с сердечной недостаточностью одновременно диагностируется диабет. У женщин, страдающих диабетом, отмечается в 5 раз более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности по сравнению с недиабетиками.

Главным источником компенсации работы сердца при его недостаточности является механизм Франка-Старлинга, с помощью которого увеличение КДО желудочка вызывает увеличение силы его сокращения. При недостаточности сердца, несмотря на значительное угнетение его сократительной функции, УО желудочка может быть нормальным или близким к нему. Однако чрезмерное растяжение сердечной мышцы, приводящее к разобщению сократительных белков, увеличением силы сокращения миокарда не сопровождается.

При хронической недостаточности левого желудочка миокард, работая против большого КДО, способен лишь незначительно уменьшать свою внутреннюю окружность (рис. 8.2). Если даже СВ при этом будет близок к нор-

Состояние	СВ, мл	−Δ% ВО	% СВ от КДО
Норма	30	18	60
Недостаточность левого желудочка	30	4	25

Рис. 8.2. Кривая соотношения внутренней окружности левого желудочка с его конечно-диастолическим объемом в норме (сплошная линия) и при хронической недостаточности левого желудочка (прерывистая).

В таблице показаны функциональные возможности левого желудочка в норме и при его хронической недостаточности, СВ — сердечный выброс; КДО — конечно-диастолический объем; ВО — внутренняя окружность левого желудочка сердца.

мальному, он составит лишь небольшую часть КДО крови (таблица к рис. 8.2) Поскольку недостаточность левого желудочка может сопровождаться повышением симпатической активности, при этом возникает тахикардия, несколько снижается КДД и МОК повышается.

Компенсаторные процессы, формирующиеся при сердечной недостаточности, имеют как общие механизмы, малозависящие от характера вызвавшего недостаточность патологического фактора, так и особенности, обусловленные спецификой последнего.

Внутрисистемные механизмы компенсации сердечной недостаточности. Первой внутрисистемной компенсаторной реакцией в ответ на действие повышенной нагрузки объемом или сопротивлением, так же, как и после повреждения миокарда, является активация насосной функции или *гиперфункция миокарда*.

Миокард обладает способностью к саморегуляции насосной функции сердца (гетерометрической и гомеометрической). В норме механизмы саморегуляции способствуют приспособлению к кратковременно повышенной нагрузке, в условиях патологии являются начальным звеном компенсации длительной перегрузки сердца. В случаях повреждения миокардиальных клеток и недостаточности миокардиального происхождения, неповрежденные или менее поврежденные клетки за счет саморегуляторной гиперфункции способны компенсировать недостаточность насосной функции.

Гетерометрическая саморегуляция, или механизм Франка-Старлинга, вовлекается в компенсацию при повышении КДД в полости желудочка. Величина КДД является при этом мерой функции желудочка. В норме верхняя граница КДД составляет 12 мм рт. ст. (1,59 кПа). Рост КДД происходит при увеличении нагрузки сердца объемом и повышении КДО, возрастающая при этом сила сокращения влечет за собой повышение систолического объема. Однако возрастание КДД происходит не только вследствие увеличения КДО при нагрузке объемом, но и при сниженной растяжимости миокарда, например при фиброзе, амилоидозе, перикардите и т. д.

Компенсаторная гиперфункция сердца с последующей гипертрофией возникает в результате состояний в системе кровообращения двоякого рода. Во-первых, это заболевания, которые увеличивают нагрузки на сердце путем повышения сопротивления СВ или увеличения притока крови к сердцу (например, гипертоническая болезнь). Во-вторых, гипертрофия миокарда возникает при повреждении сердечной мышцы, вызванном, например, ее наследственной неполноценностью. Во всех этих случаях мышечная ткань сердца не в состоянии функционировать с нормальной интенсивностью, и только благодаря компенсаторному увеличению своей массы, сердце продолжает поддерживать нормальный МОК. Процесс гипертрофии миокарда, в частности, при нарастающей гипертрофии, приводит к увеличению массы сердца в 2–2,5 раза.

Основным параметрам сократительной функции, определяющим мобилизацию энергетических и структурных ресурсов сердца, является произведение систолического напряжения на частоту сокращений. В соответствии с этим, гиперфункция, проявляющаяся именно увеличением напряжения, влечет за собой выраженный прирост потребления кислорода, ресинтеза АТФ и

не менее выраженную активацию генетического аппарата миокардиальных клеток и развивающееся вследствие этого увеличение синтеза нуклеиновых кислот и белков.

Главным длительно действующим механизмом компенсации при любом повреждении сердца является гипертрофия неповрежденных отделов миокарда. У некоторых больных, перенесших инфаркт миокарда, гипертрофия сохранившейся мышечной ткани оказывается настолько эффективной, что обеспечивает способность сердца перекачивать кровь в объеме, близком к нормальному. Гипертрофию можно обнаружить уже через несколько недель от начала инфаркта, но она достигает максимума через 5–9 месяцев.

При компенсаторной гиперфункции сердца, вызванной сужением аорты, механизмы срочной адаптации в течение нескольких секунд усиливают сократительную функцию сердца. В этом случае, как и при любой другой форме повышения требований к сердцу, прежде всего реализуется четыре механизма: механизм Старлинга, увеличение силы сокращения сердца в ответ на возросшее сопротивление, инотропный эффект высокой частоты и инотропный эффект катехоламинов.

Одновременно с изменениями массы сердца в миокарде меняется соотношение клеточных структур, которые определяют функциональные возможности сердца и детерминируют следующие варианты долгосрочной адаптации.

1. При периодических нагрузках нарастающей интенсивности, которые имеют место при спортивной тренировке, развивается умеренная гипертрофия сердца, сопровождающаяся увеличением: а) мощности адренергической иннервации и аденилциклазной активности; б) отношения числа коронарных капилляров к мышечным волокнам; в) концентрации миоглобина и активности ферментов, ответственных за транспорт субстратов к митохондриям; г) мощности механизмов, ответственных за транспорт ионов кальция и расслабление сердечной мышцы.

Вследствие отмеченных изменений, возрастают скорость и амплитуда сокращений сердечной мышцы, скорость ее расслабления (благоприятный фактор для реализации закона Старлинга), а также эффективность использования кислорода. В итоге максимальное количество внешней работы, которую может генерировать единица массы сердца, при сформировавшейся адаптации оказывается увеличенным.

2. При пороках сердца, гипертонии и некоторых других заболеваниях органов кровообращения нагрузка на сердце оказывается непрерывной, в результате чего возникает компенсаторная гиперфункция сердца. Возросшее сопротивление изгнанию крови в аорту влечет за собой усиление активности генетического аппарата миокардиальных клеток и выраженную гипертрофию сердца. Прирост массы сердца преобладает над приростом функциональных возможностей нервной регуляции, энергообеспечения и утилизации энергии. Возникающее при этом снижение функциональных возможностей гипертрофированной миокардиальной ткани долгое время компенсируется увеличением ее массы, но в дальнейшем может стать причиной недостаточности сердца. В норме систолический градиент кровяного давления в левом желудочке и аорте равен нулю или приближается к нему. При аортальном стенозе, нарушающем выброс крови из левого желудочка, для предотвращения падения давления в аорте и

нормализации СВ развиваются реакции компенсации в виде гипертрофии миокарда левого желудочка и значительного повышения в нем систолического давления — свыше 200 мм рт. ст. (при давлении в аорте около 100 мм рт. ст.). Следовательно, градиент систолического давления между желудочком и аортой в процессе развития аортального стеноза нарастает и требует все более увеличенной работы сердца, что заканчивается значительной гипертрофией левого желудочка и сердечной недостаточностью. К развитию последней предрасполагает и неадекватный кровоток через коронарные сосуды, поскольку кровяное давление в аорте, откуда они отходят, снижено.

Хроническая сердечная недостаточность миокардиального генеза нередко ведет к дилатации сердца. В таких случаях расширение желудочка способствует поддержанию систолического объема, позволяя значительно меньшему укорочению каждого кардиомиоцита обеспечивать в совокупности изгнание нормального или лишь слегка уменьшенного количества крови. Эта компенсаторная реакция представлена на рис. 8.3. Если условно принять левый желудочек за шар, то его объем связан с радиусом как: $4/3\ \pi r^3$. В норме систолическое уменьшение радиуса левого желудочка при укорочении кардиомиоцитов на 18% ведет к выбросу 30 мл систолического объема крови, а фракция выброса (отношение систолического объема к конечно-диастолическому) составляет 60%. При сердечной недостаточности и дилатации левого желудочка КДО увеличивается до 120 мл, а требуемое для та-

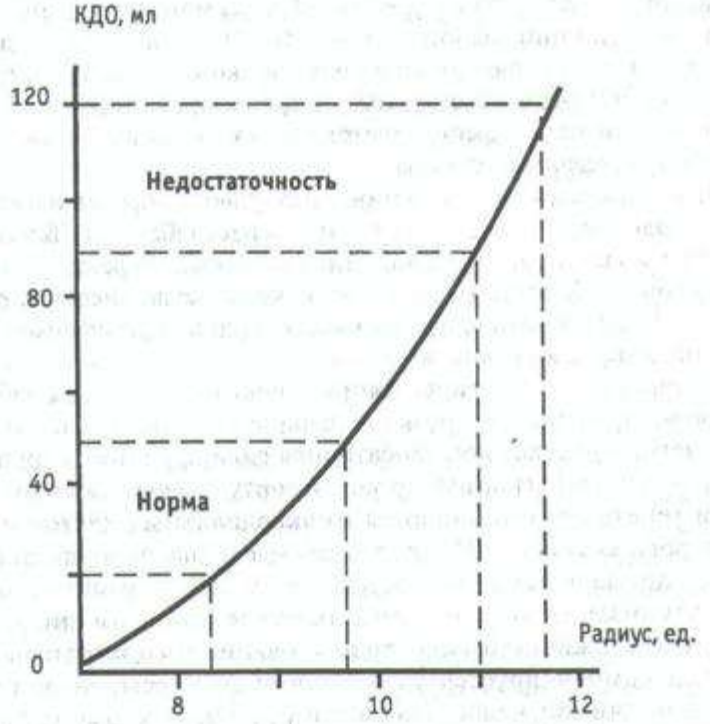


Рис. 8.3. Зависимость между радиусом желудочка (в условных единицах) и конечно-диастолическим объемом (КДО) в норме и при дилатации желудочка в условиях сердечной недостаточности.

кого же систолического выброса 30 мл крови систолическое укорочение радиуса составляет всего 4%. Фракция выброса в этих условиях будет снижена до 25%.

При нагрузке сердца сопротивлением, вследствие начального снижения систолического объема, также повышаются КДО и давление, что также обеспечивает реализацию механизма Франка-Старлинга и восстановление систолического объема, однако мобилизация механизма гомеометрической саморегуляции и возрастание сократимости вскоре устраняют избыток КДО и, соответственно, участие механизма Франка-Старлинга в компенсации избыточной нагрузки. *Таким образом, компенсаторная гиперфункция сердца при перегрузке объемом носит черты изотонической, а при перегрузке давлением — изометрической формы сокращения.*

Возникновение гиперфункции миокарда происходит и под влиянием межсистемных компенсаторных реакций (активация симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, ретенции натрия и воды и др.), приводящих к тахикардии, инотропным эффектам гуморальных факторов, увеличению нагрузки на миокард.

Следствием компенсаторной гиперфункции является увеличение интенсивности функционирования неповрежденных кардиомиоцитов. При этом в физиологических условиях это увеличение возникает эпизодически при физических нагрузках, а среднесуточная интенсивность функционирования меняется мало, тогда как при патологических условиях, ведущих к развитию сердечной недостаточности, возрастает среднесуточная интенсивность функционирования структур миокарда.

Внутрисистемной реакцией компенсации является *и изменение метаболизма в миокарде.* Повышение интенсивности функционирования структур при гиперфункции миокарда сопровождается компенсаторной активацией использования энергии АТФ и увеличением потребления кислорода. Соответственно расходу энергии, возрастает использование миокардом основных субстратов энергообеспечения (глюкоза или гликоген, лактат и свободные жирные кислоты).

Во-первых, при ускорении расщепления АТФ и креатинфосфата в условиях гиперфункции миокарда активизируются все этапы процесса гликолиза — поступления глюкозы в кардиомиоциты, ускорение катализируемого гексокиназой фосфорилирования глюкозы (за счет более быстрого использования глюкозо-6-фосфата), активация фосфофруктокиназы под влиянием продуктов расщепления АТФ (АМФ и неорганический фосфат), а аэробное окисление пирувата возрастает вследствие активации пируватдегидрогеназы (под влиянием АДФ, NAD^+, пирувата) и стимулирования ее эффектов (под влиянием снижения концентрации NADH).

Во-вторых, ускоряется распад гликогена в миокарде, благодаря тому, что продукты расщепления АТФ (АМФ и неорганический фосфат) прямо стимулируют активность фосфорилазы-b.

В-третьих, повышается поглощение кардиомиоцитами и метаболизм лактата (особенно при увеличении его в крови при физической нагрузке), что связано с ускоренным при активации пируватдегидрогеназы удалением пирувата, образуемого из лактата под влиянием лактатдегидрогеназы, а также вследствие увеличения отношения $NAD^+/NADH+H^+$ в митохондриях при образовании АДФ из АТФ.

В-четвертых, ускоренное образование NAD^+ из $NADH_2$ при гиперфункции сердца стимулирует цикл окисления жирных кислот, что способствует их повышенному поглощению кардиомиоцитами.

Приведенные компенсаторные метаболические реакции энергообеспечения гиперфункции сердца зависят от состояния метаболизма в организме. Так, являющиеся в норме основным энергетическим субстратом для миокарда, свободные жирные кислоты при повышении нагрузки на миокард в физиологических условиях метаболизма играют основную роль в дополнительном энергообеспечении гиперфункции. Это связано с тем, что повышение нагрузки на миокард вызывает увеличение их концентрации в крови, что повышает утилизацию кардиомиоцитами свободных жирных кислот, но одновременно ингибирует поглощение и окисление глюкозы. Напротив, избыток глюкозы и инсулина в крови снижает циркулирующий уровень свободных жирных кислот, замедляет их утилизацию и окисление при ускорении окисления глюкозы.

Каждый вид энергетических субстратов при окислении ведет к разному выходу АТФ на одну молекулу субстрата. Так, наибольшее образование молекул АТФ на молекулу субстрата происходит при окислении жирной кислоты, поскольку молекулы жирных кислот содержат мало кислорода и могут на один атом углерода давать больше молекул АТФ. Однако при окислении жирных кислот для образования АТФ требуется больше кислорода. Следовательно, компенсаторное увеличение утилизации жирных кислот для энергообеспечения гиперфункции миокарда ведет к нежелательной «потере» кислорода. Более того, повышение содержания свободных жирных кислот в крови при возросшей нагрузке на миокард может подавлять Na^+-K^+-АТФазу мембраны кардиомиоцитов, нарушая ее электрогенез и являясь тем самым одним из факторов, ограничивающих возможности компенсации. Угнетение активности Na^+-K^+-АТФазы особенно существенно при дефиците Mg^{2+}, наступающем под влиянием избытка альдостерона в условиях реализации межсистемной компенсаторной реакции активации ренин-ангиотезин-альдостероновой системы.

При гиперфункции сердца происходит ускорение гликолиза, но в митохондриях повышается концентрация NAD^+. Активация увеличения образования NAD^+ обусловлена повышенным образованием АДФ из АТФ в цитоплазме кардиомиоцитов, что управляет митохондриальным дыханием. Увеличение отношения $NAD/NADH_2$ в митохондриях вызывает ускорение работы цикла лимонной кислоты, повышение активности пируватдегидрогеназы, активности цикла окисления жирных кислот.

Гиперфункция миокарда может повышать утилизацию и использование трех основных энергетических субстратов — глюкозы, лактата и свободных жирных кислот. Какой из этих субстратов займет основное место в компенсаторном повышении энергоснабжения миокарда зависит от вида нарушающего функцию миокарда патологического фактора и состояния метаболизма в организме. Значительную роль в компенсаторном увеличении энергообеспечения миокарда при его гиперфункции играют межсистемные механизмы компенсации, реализуемые с помощью вегетативной нервной системы и гуморальных систем регуляции.

Несмотря на компенсаторные изменения метаболизма, ресинтез АТФ отстает от повышенного расхода энергии, в связи с чем концентрация АТФ и

креатинфосфата (КФ) снижается, при соответствующем увеличении концентрации АДФ, АМФ, креатина (Кр) и неорганического фосфора (Фн), что выражается в повышении соотношения:

$$\frac{[АДФ]\cdot[АМФ]\cdot[Кр]\cdot[Фн]}{[АТФ]\cdot[КФ]}$$

Это соотношение, получившее название, «потенциал фосфорилирования» или «регулятор окислительного фосфорилирования», быстро возрастает при перегрузке сердца и не только является стимулятором окислительного фосфорилирования и гликолиза для ресинтеза АТФ, но и обеспечивает формирование третьей компенсаторной внутрисистемной реакции — структурной компенсации.

Структурная компенсация представляет собой процесс гипертрофии миокарда, т. е. увеличения мышечной массы, возникающий вследствие гиперфункции сердца. При этом число кардиомиоцитов не увеличивается, а возрастают лишь размеры клеток и количество в них сократительных единиц. Гипертрофия миокарда позволяет поддерживать увеличенной работу сердца и, соответственно, величину СВ. В основе гипертрофии лежит активация синтеза сократительных белков, а также кальциевой АТФазы саркоплазматического ретикулума, натрий-калиевой АТФазы, коллагена, креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и т. д. Механизм активации, связанный с дефицитом энергии гиперфункционирующей мышцы (увеличение «регулятора окислительного фосфорилирования»), накоплением Н-ионов, экспрессией протоонкогенов и генов синтеза белков-регуляторов, рассмотрен в 1 главе. Однако помимо внутрисистемных (кардиальных) механизмов формирования компенсаторной гипертрофии миокарда (гиперфункция, изменения метаболизма в миокарде), существенную роль в генезе гипертрофии играют и межсистемные (экстракардиальные) компенсаторные механизмы, в основном, нейрогуморальные трофические влияния. К числу последних относятся активация симпато-адреналовой (эффект катехоламинов) и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем (эффект ангиотензина-II и альдостерона), циркулирующие в крови факторы роста (тироксин, соматотропин, кортикостероиды, инсулин, тромбоцитарный фактор роста и др.).

Под влиянием кардиальных и экстракардиальных факторов происходит структурная перестройка всех компонентов миокарда (кардиомиоциты, коронарные артерии, интерстиций), нарушается сбалансированное равновесие между ними. Так, в кардиомиоцитах происходит увеличение скорости репликации и дифференцировки ДНК, синтеза РНК и белка, миофибриллогенеза, образуются новые саркомеры, митохондрии, изменяются трансмембранные ионные потоки, вследствие чего перестраивается цитоскелет и растет размер мышечных клеток. Интрамуральное коронарное русло также подвергается перестройке: происходит пролиферация сосудов микроциркуляции, клеток эндотелия артериол, гипертрофируются гладкие мышцы сосудистой стенки, накапливается коллаген в среднем и наружном ее слоях.

Являясь в своей биологической основе типичной физиологической реакцией приспособления к повышенной нагрузке, гипертрофия миокарда на

первых этапах компенсации сердечной недостаточности сопровождается более экономным обеспечением гиперфункции по сравнению с гиперфункцией негипертрофированного сердца. Однако биологическая сущность гипертрофии в то же время ограничивает ее приспособительные возможности, поскольку для функции клеток необходимо поддержание оптимального ядерно-цитоплазматического соотношения, процесс гипертрофии имеет определенные пределы, равно как и процесс репликации ДНК, зрелые кардиомиоциты лишены способности к митозам.

Типы гипертрофии миокарда обусловлены профилем гемодинамической перегрузки, характером и объемом повреждения кардиомиоцитов. В качестве примера можно рассмотреть гипертрофию левого желудочка.

Перегрузка сердца давлением при повышении давления крови в аорте, например, при аортальном стенозе или артериальной гипертензии (перегрузка на выходе) компенсируется развитием **концентрической гипертрофии**, характеризующейся утолщением стенок левого желудочка без повышения объема самой камеры (рис. 8.4), что позволяет обеспечить высокое систолическое давление в левом желудочке, необходимое для преодоления повышенного сопротивления изгнанию крови в аорту. Увеличение числа параллельно расположенных миофибрилл в кардиомиоците при утолщении стенки желудочка приводит к суммированию во время систолы сокращений отдельных миофибрилл, повышению силы сокращения стенок левого желудочка и давления в его полости. Напряжение стенки желудочка при этом, согласно закону Лапласа, не меняется (рис. 8.4), так как возрастают и давление, и толщина стенки.

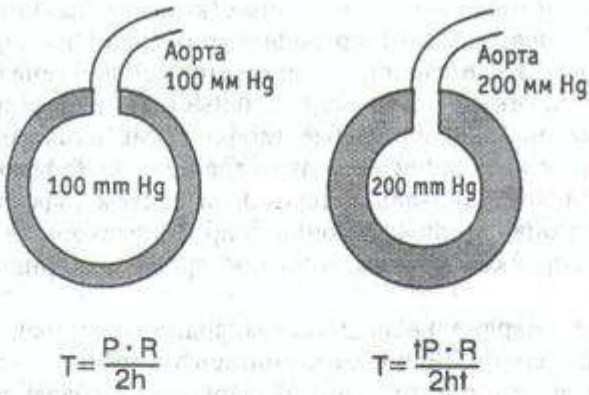


Рис. 8.4. Концентрическая гипертрофия миокарда как механизм компенсации перегрузки сердца давлением (на выходе сердца). Формула Лапласа показывает неизменность напряжения стенки желудочка.

Перегрузка сердца объемом, например, при хронической интенсивной физической нагрузке у атлетов, митральной или аортальной недостаточности, внутрисердечных шунтах, болезни Педжета, анемии (перегрузка на входе), компенсируется развитием дилатации полости желудочка и **эксцентрической гипертрофии**, обеспечивающей создание большого систолического объема. Возрастание систолического объема обеспечивается увеличением числа последовательно расположенных саркомеров, что ведет к повышению

КДО полости желудочка (рис. 8.5). Растяжение желудочка вызывает большее напряжение его стенок при обеспечении одного и того же давления в его полости, вследствие чего происходит и некоторое утолщение стенок желудочка, но значительно менее выраженное, чем при концентрической гипертрофии. Степень укорочения мышечных клеток и, соответственно, уменьшения внутреннего диаметра полости желудочка остается без изменений, но увеличенный КДО при той же степени укорочения миокардиальных клеток обеспечивает и пропорционально увеличенный систолический объем.

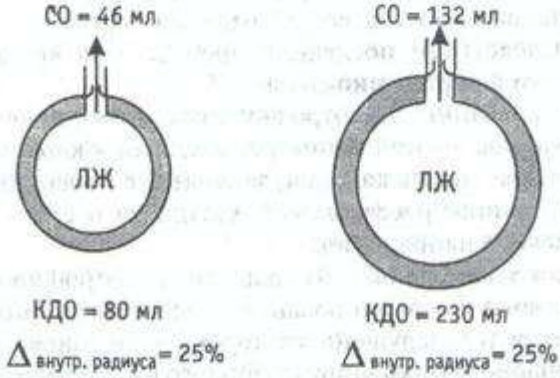


Рис. 8.5. Эксцентрическая гипертрофия миокарда как механизм компенсации перегрузки сердца объемом (на входе сердца). КДО — конечно-диастолический объем, $\Delta_{\text{внутр. радиуса}}$ — степень укорочения мышечных клеток и уменьшения внутреннего радиуса полости желудочка. СО — систолический объем.

Компенсаторная гипертрофия миокарда может носить смешанный характер с преобладанием либо концентрического, либо эксцентрического типов. Поражения миокарда различного генеза, например инфаркт, могут вести к развитию асимметричной или локальной гипертрофии, нередко сочетающейся с дилатацией желудочка. При этом существенное значение имеет площадь поражения миокарда. Так, при повреждении и, соответственно, асинергичности сокращений до 20% площади миокарда возможна полноценная компенсация, а 30% и более — вызывает падение фракции выброса и клиническую симптоматику сердечной недостаточности. Резкая дилатация левого желудочка может вести к растяжению митрального клапанного кольца, что способствует недостаточности митрального клапана, резко усугубляющей миокардиальную недостаточность и ведущей к декомпенсации. Гемодинамические признаки сердечной недостаточности быстро формируются и при повреждении папиллярных мышц, также вызывающем недостаточность митрального клапана.

Гипертрофия миокарда при прогрессировании может приводить к недостаточности гипертрофированного сердца, способствуя декомпенсации сердечной недостаточности. Это обусловлено рядом следствий гипертрофии. Так, процесс гипертрофии может приводить к нарушению параметров систолической и диастолической деятельности миокарда, нарушениям коро-

нарного кровообращения или его эффективности, возрастанию эктопической активности в желудочках.

Прогрессирование гипертрофии, как правило, вызывает нарушение сократительной деятельности миокарда, поскольку происходит постепенная замена быстрого U_1-изоэнзима миозина более медленным U_3-изоэнзимом, снижается АТФазная активность сократительных белков, замедляется работа Са-транспортирующих систем кардиомиоцитов.

Накопление коллагена при гипертрофии происходит и во внеклеточном матриксе в интерстициальной и периваскулярной среде, растет синтез коллагена, уменьшается скорость его деградации, происходит пролиферация фибробластов. Следствием последних процессов может явиться развитие интерстициального фиброза миокарда.

При прогрессировании гипертрофии происходят изменения геометрии левого желудочка, нарушения взаиморасположения кардиомиоцитов, нарушения баланса и транспорта кальция, замедление проводимости импульсов, что ведет к нарушениям расслабления желудочка и его жесткости, снижению диастолического наполнения.

Нарушения сократительной деятельности гипертрофированного миокарда во многом связаны и с формированием дефицита энергообеспечения, и с неадекватным, нередко нарушенным коронарным кровотоком. Несоответствие роста коронарного микроциркуляторного русла увеличивающейся массе кардиомиоцитов, ускорение процессов атерогенеза в коронарных артериях, накопление коллагена и воды в стенках сосудов, изменения коронарного вазодилататорного резерва и ауторегуляции коронарной перфузии, нарушения ответа сосудов на вазоактивные вещества — далеко не полный перечень причин коронарной недостаточности при прогрессирующей гипертрофии миокарда.

Внутрисистемной компенсаторной реакцией при сердечной недостаточности является **активация освобождения собственных гуморальных факторов сердца и сосудов**.

Повышение КДД в полостях сердца, особенно в правом предсердии, и, как следствие, увеличение напряжения стенок предсердий или желудочков является стимулом для секреции миокардом атриопептида или предсердного натриуретического гормона. Этот пептид вызывает расширение артерий, особенно в условиях их констрикции, вызванной другими гуморальными регуляторами, повышает почечную экскрецию натрия и воды, является антагонистом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. В условиях перегрузки сердца объемом или давлением эффекты атриопептида способствуют уменьшению нагрузки на миокард. Вместе с тем, активация многих межсистемных механизмов компенсации, обладающих вазоконстрикторным, а также натрийзадерживающим эффектами, ослабляет действие атриопептида и его компенсаторную значимость.

Важную роль в стабилизации АД и системного кровообращения при сердечной недостаточности играет эндотелин, секретируемый сосудистым эндотелием в ответ на гемодинамический стимул (растяжение) и действие ангиотензина-II. Эндотелин вызывает вазоконстрикцию и способствует задержке натрия в организме. Эндотелин ослабляет или даже нивелирует вазодилатирующий и натриуретический эффекты атриопептида.

Межсистемные механизмы компенсации сердечной недостаточности. Межсистемные механизмы вовлекаются в процесс компенсации сердечной недостаточности, как правило, вследствие гемодинамических нарушений.

При левожелудочковой недостаточности возрастает венозное легочное давление, что, благодаря гемодинамическим и рефлекторным реакциям (рефлекс Китаева), влечет за собой повышение и легочного АД, сужение артериол легких при этом вызывает повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения. Последнее компенсирует перегрузку левого желудочка объемом, снижает возможность увеличения гидростатического давления в капиллярах легких и развития отека легких, но одновременно ведет к перегрузке давлением правого желудочка, способствует его гиперфункции, гипертрофии и, в дальнейшем, правожелудочковой недостаточности. Кроме гемодинамических факторов, легочной гипертензии способствует и формирующаяся при сердечной недостаточности гипоксия. Легочная гипертензия при левожелудочковой сердечной недостаточности носит название *посткапиллярной*, поскольку ее причина — в венозном полнокровии и гипертензии, а основные морфологические признаки в виде гипертрофии гладкомышечного слоя характерны для систем легочных вен и их сфинктеров. Повышение давления крови в легочных сосудах (особенно легочной артерии и ее бифуркации) вызывает рефлекс Швигка-Парина, приводящий к снижению системного АД при брадикардии, вазодилатации сосудов скелетных мышц и селезенки. Тем самым снижается венозный возврат крови к сердцу и происходит разгрузка малого круга от избыточного объема, снижающая вероятность отека легких.

Недостаточность правого желудочка также влечет за собой повышение венозного давления, увеличение кровенаполнения внутренних органов, снижение скорости кровотока, возрастание общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) большого круга кровообращения. Начальные этапы недостаточности, при которых имеет место повышение кровенаполнения правого предсердия и КДД в нем, вызывают компенсаторную реакцию активации синтеза и секреции предсердного натриуретического гормона (атриопептида) благодаря натриурезу, увеличенному диурезу и вазодилатации, уменьшающим объемную перегрузку миокарда. Прогрессирование недостаточности ведет к снижению скорости кровотока в почках, к активации реабсорбции натрия, что, наряду с гидродинамическим фактором (рост гидростатического давления в капиллярах большого круга), способствует развитию отеков и некоторой объемной разгрузке сердца.

Снижение СВ при левожелудочковой недостаточности вызывает ослабление механорецептивной афферентации от рефлексогенных зон областей высокого давления крови: левого желудочка, дуги аорты и каротидных синусов, — и возрастание афферентации от рецепторов зон низкого давления крови: предсердий, вен. В результате уменьшается центральное рефлекторное подавление симпатической активности, что обеспечивает *первую межсистемную реакцию компенсации* — **симпатическую активацию** и вызванные ею компенсаторные гемодинамические реакции, направленные на поддержание АД. Эти реакции проявляются в виде гиперфункции сердца (тахикардия, активация сократимости) и артериальной вазоконстрикции с ростом общего сосудистого сопротивления. В крови при этом обнаруживается отчетливое повышение содержания норадреналина. Нарастание сердечной

недостаточности сопровождается и вовлечением адреналового звена компенсации — в крови растет концентрация адреналина. Кроме гемодинамических эффектов, катехоламины участвуют в генезе гипертрофии (их даже называют «гормоны миокардиальной гипертрофии»), а также вовлечении почечных механизмов компенсации.

В случаях остро развивающегося гидроперикарда и выраженного дефекта диастолы компенсаторная реакция, реализуемая за счет симпатоадреналовой активации, не способна поддерживать СВ путем инотропного эффекта катехоламинов, а реализуется лишь в виде тахикардии. Компенсация недостаточности кровообращения вазоконстрикторным эффектом катехоламинов в этом случае также малоэффективна, так как прирост венозного возврата крови не обеспечивает эффективное диастолическое наполнение сердца.

Снижение СВ, констрикция артериол, симпато-адреналовая активация ведут к снижению перфузии почек и вовлечению *второй межсистемной реакции компенсации* — **почечной**. Эта компенсаторная реакция обусловлена несколькими механизмами: ретенцией воды и натрия при снижении диуреза и натриуреза, увеличением секреции ренина и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Задержка натрия в организме является одним из патогенетических факторов формирования отеков, повышения чувствительности эффекторов сердечно-сосудистой системы к симпатическим и гормональным стимулам. Повышенное образование в крови ангиотензина-II обусловливает компенсаторные гемодинамические эффекты: активацию сократимости миокарда, мощную констрикцию артериол и венул, стимуляцию развития гипертрофии миокарда. При этом ангиотензин-II увеличивает симпатическую активность и чувствительность эффекторов к катехоламинам. Под влиянием ангиотензина-II возрастает синтез и секреция корой надпочечников альдостерона, основной эффект которого направлен на стимуляцию реабсорбции натрия в почках, кроме того, альдостерон способствует и формированию гипертрофии миокарда.

Задержка натрия во внеклеточном водном пространстве и прежде всего во внутрисосудистом его секторе повышает осмолярность плазмы крови и ведет к *третьей компенсаторной реакции* — **активации секреции в кровь вазопрессина**. Этот гипоталамо-нейрогипофизарный пептид вызывает активацию реабсорбции воды в почках, что обусловливает рост ОЦК. Гиперволемия, обеспечивающая повышенное заполнение камер сердца, мобилизацию гетерометрической саморегуляции и увеличение СВ, является универсальным компенсаторным механизмом при недостаточности насосной функции сердца.

В то же время роль гиперволемии в компенсации сердечной недостаточности при перегрузке на входе сердца весьма относительна, так как при этом еще больше растет нагрузка сердца объемом. Более того, повышенные количества вазопрессина могут способствовать коронароконстрикции и тем самым ограничивать кровоснабжение гиперфункционирующего миокарда. Однако для поддержания уровня АД при снижении СВ эффекты вазопрессина играют компенсаторную роль. В условиях сердечной недостаточности прирост секреции вазопрессина в меньшей степени зависит от увеличения осмолярности плазмы крови, чем у здоровых людей, но вазопрессин обладает более значительной прессорной активностью.

Четвертой межсистемной компенсаторной реакцией при сердечной недостаточности является **стрессорная активация секреции гормонов**, способствую-

щих гиперфункции и гипертрофии миокарда, поскольку в условиях сердечной недостаточности естественные физические и эмоционально-психические нагрузки становятся стрессорными. Среди этих гормонов: глюкокортикоиды, способствующие повышению энергообеспечения гиперфункционирующего миокарда, тиреоидные гормоны, повышающие чувствительность миокарда к симпато-адреналовой стимуляции и активирующие синтетические процессы при гипертрофии, соматотропин, способствующий росту структур миокарда.

Пятой межсистемной компенсаторной реакцией при сердечной недостаточности является **гипервентиляция легких** и одышка. Эта реакция возникает на ранних стадиях сердечной недостаточности при физической нагрузке, при прогрессировании недостаточности становится постоянной. Повышению активности дыхательного центра способствуют как гипоксия, вызванная нарушением микроциркуляции в тканях при компенсаторной вазоконстрикции и сниженном СВ, ведущая к росту в крови концентрации CO_2 и молочной кислоты, ацидозу почечного происхождения, так и гипоксемия, обусловленная явлениями застоя в малом круге кровообращения, при посткапиллярной легочной гипертензии.

Шестой компенсаторной реакцией при сердечной недостаточности являются **отеки**, т. е. накопление жидкости в интерстициальном секторе внеклеточного водного пространства, что обеспечивает уменьшение объема венозного возврата крови и перегрузку сердца объемом. Появление отеков при сердечной недостаточности служит в клинике признаком декомпенсации сердечной недостаточности, однако, с физиологических позиций, отеки хотя и не улучшают тканевую перфузию, но способствуют разгрузке сердца.

Развитие отеков при сердечной недостаточности обусловлено рядом факторов, среди которых ведущую роль играют: почечная задержка натрия и воды, рост фильтрационного давления в тканевых капиллярах, повышение их проницаемости, например, под влиянием атриопептида, и ослабление дренирующей функции лимфатической системы при повышении центрального венозного давления (рис. 8.6).

Седьмой компенсаторной реакцией при сердечной недостаточности является **стимуляция эритропоэза**, направленная на устранение гипоксии тканей. В механизме этой реакции основная роль принадлежит активации секреции эритропоэтина почками в условиях ограничения их перфузии кровью при сниженном СВ и вазоконстрикции почечных сосудов, а также стимулирующий эффект на эритропоэтическую ткань гормональных регуляторов роста.

Восьмой межсистемной компенсаторной реакцией является корковое **подавление двигательной активности** (щадящий режим), уменьшающее потребности тканей в повышенном кровоснабжении и, соответственно, нагрузку на сердце. Эта реакция имеет в своей основе условно-рефлекторный механизм.

Приведенные межсистемные реакции компенсации хронической сердечной недостаточности не всегда являются адекватными, поскольку в их основе лежат стандартные физиологические механизмы. Эти реакции могут вести к прогрессированию сердечной недостаточности и ее декомпенсации. Так, активация симпато-адреналовой системы, поддерживающая АД за счет вазоконстрикторных и кардиостимулирующих эффектов, ведет в то же время к возрастанию пост- и преднагрузки, повышению расхода энергии в мио-

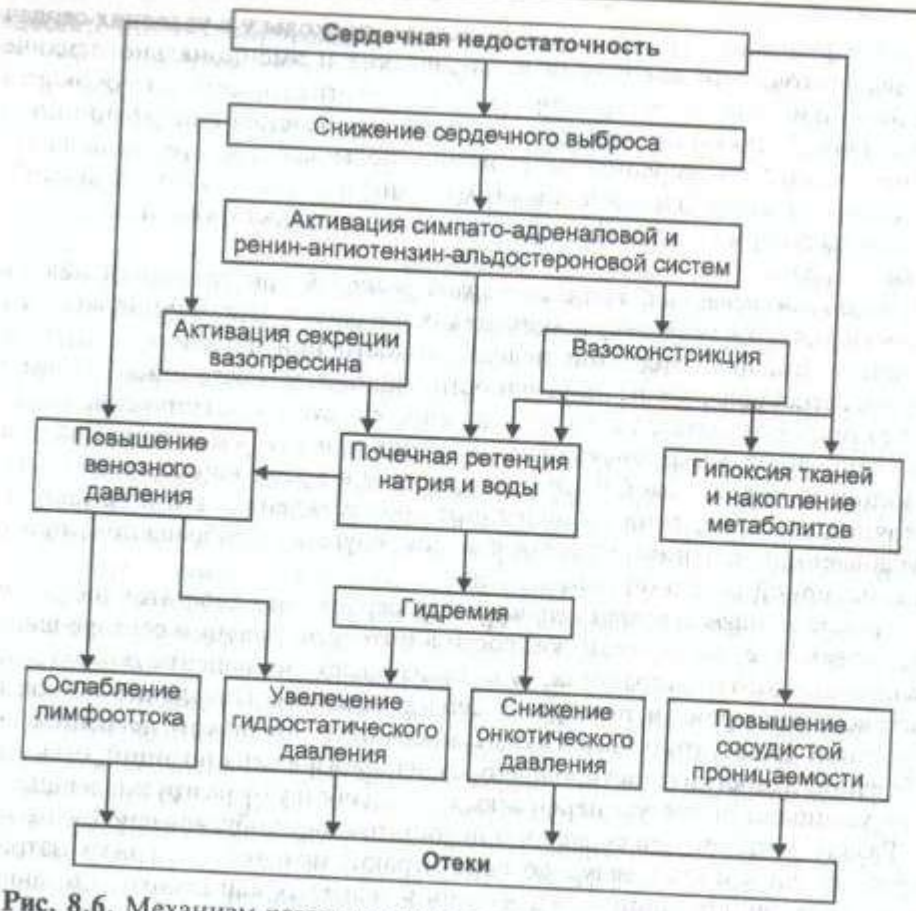


Рис. 8.6. Механизм развития отеков при сердечной недостаточности.

карде, может даже способствовать возникновению дистрофических и некротических повреждений сердечной мышцы из-за несоответствия возросших потребностей ограниченным возможностям обеспечения миокарда кислородом и энергетическими субстратами. Аналогичная относительная целесообразность реакций компенсации имеет место и в отношении почечных, эндокринных, легочных, гемопоэтических и психических компенсаторных реакций. Принцип относительной целесообразности необходимо учитывать и при использовании врачебных экзогенных вмешательств с целью активации компенсаторных реакций организма.

8.2. Сосудистая недостаточность и ее компенсация

Как и сердечная, сосудистая недостаточность может быть острой и хронической. Однако, как правило, при обсуждении сосудистой недостаточности в центре внимания находятся нарушения системного кровообращения и в этой связи рассматриваются лишь ее острые формы, тогда как хронические нарушения тонической, резистивной, сократительной, проточной, емкостной и обменной функций сосудов, в основном, излагаются либо применительно к самостоятельным нозологическим формам типа атеросклероза

недостаточности.

рофических и некро-
тветствия возросших
ия миокарда кисло-
носительная целесо-
ношении почечных,
ких компенсаторных
обходимо учитывать
ьств с целью актива-

компенсация

быть острой и хро-
истой недостаточно-
кровообращения и
тогда как хрониче-
ной, проточной, ем-
агаются либо приме-
типа атеросклероза

или артериальной гипертензии, либо в отношении региональных и органных сосудов (варикозные расширения вен, облитерирующие поражения).

Острая сосудистая недостаточность. Острая сосудистая недостаточность проявляется в форме коллапса, характеризующегося падением сосудистого тонуса и (или) неадекватным сосудистому тонусу и емкости сосудистого русла падением ОЦК. Нередко к острой сосудистой недостаточности относят и шок, часто отождествляя шок и коллапс по гемодинамическим признакам. Правильнее рассматривать шок как типовой патологический процесс, одним из проявлений которого может быть коллапс. В зависимости от природы вызвавшего острую сосудистую недостаточность коллапса, различают ортостатический, постгеморрагический, токсический, гипоксический, инфекционный, гипертермический, дисрегуляторный и др. его виды.

По механизму возникновения выделяют три основных вида коллапса: 1) связанный с падением сосудистого тонуса при действии этиологических факторов на сосудистую стенку, ангиорецепторы или сосудодвигательный центр; 2) связанный с уменьшением ОЦК по отношению к емкости сосудистого русла; 3) обусловленный сочетанием двух указанных механизмов.

В основе нарушений кровообращения при острой сосудистой недостаточности лежат два взаимосвязанных механизма: 1) нарушения резистивной функции сосудов, ее роли в поддержании системного АД и адекватной тканевой перфузии; 2) нарушения венозного возврата крови к сердцу. Соответственно и компенсаторные реакции, возникающие при коллапсе, направлены на поддержание сосудистого тонуса, АД, восстановление соответствия емкости сосудистого русла ОЦК, венозного возврата крови, СВ и тканевой перфузии.

Уменьшение объема крови при геморрагии приводит к падению АД и снижению венозного возврата и СВ. В ответ на это включается по крайней мере три компенсаторных механизма, которые выравнивают сдвиги, возникающие в сердечно-сосудистой системе: а) нервно-рефлекторный, б) релаксация напряжения и ауторегуляторное сокращение гладких мышц сосудов, в) нормализация количества крови в сосудистой системе.

В первые же секунды после начала кровотечения уменьшение объема крови в организме и снижение АД активирует кардиопульмональные, аортальные и, особенно, синокаротидные рефлексы. В результате мобилизуется симпато-адреналовая система; кровопотеря в 500 мл вызывает адекватное повышение периферического сопротивления кровеносных сосудов, и пульсовое давление снижается лишь незначительно. С усилением кровопотери и нарастающей гипотензией компенсаторные реакции увеличиваются. Главными из них являются две. Со стороны сердца — тахикардия и повышение сократительной способности миокарда (тахикардия не развивается до тех пор, пока потеря крови не превышает 700–800 мл). Вторая реакция — генерализованная констрикция артериальных и венозных сосудов. Веноконстрикция, которая по традиции не всегда учитывается должным образом, является важной компенсаторной реакцией. В таблице 8.1 представлены и другие компенсаторные механизмы, возникающие в ответ на выраженную гипотензию. Активация симпато-адреналовой системы сопровождается генерализованной вазоконстрикцией, направленной на повышение АД. Возможно, причиной этого является не только рефлекс с барорецепторов сосудов,

Таблица 8.1

Компенсаторные реакции, вызванные кровопотерей.

Вазоконстрикция (особенно сосудов кожи, мышц, системы пищеварения)
Тахикардия и инотропный эффект
Сужение вен
Усиление работы грудного насоса
Активизация мышечного насоса (иногда)
Интенсификация перемещения интерстициальной жидкости в капилляры
Увеличение секреции:
— вазопрессина
— адреналина и норадреналина
— глюкокортикоидов
— ренина и альдостерона
— эритропоэтинов
Увеличение синтеза протеинов плазмы
Учащение дыхания. Жажда
Перераспределение кровотока

но и гипоксия или ишемия ствола мозга. Этот механизм включается и при остром повышении давления цереброспинальной жидкости (при этом сдавливаются сосуды и снижается приток крови к стволу мозга, вызывая его гипоксию). Компенсаторно повышается АД, тем самым увеличивая сопротивление сосудистой стенки внешнему давлению цереброспинальной жидкости и обеспечивая адекватный приток крови к мозгу. Увеличение среднего АД приводит к некоторой компенсации уровня МОК.

Нервный контроль вен является исключительно симпатическим и выполняет важную распределительную функцию венозной крови между внутренними органами и кожными покровами. Сокращение вен внутренних органов в условиях стресса (геморрагии и шока) выбрасывает в систему полых вен большой объем крови, что повышает венозный возврат и СВ (в сосудистом русле внутренних органов содержится до 20% общего объема крови). Усиление притока крови к сердцу зависит от многих факторов, в том числе от сократительной способности стенки вен, величины венозного давления и даже контура ее поперечного сечения. Так, при низком давлении (от 0 до 5 мм рт. ст.) поперечник вен принимает элипсоидную форму, и сокращение гладких мышц сосудистой стенки оказывает слабое влияние на перемещение крови к сердцу. Однако, когда венозное давление поднимается от 5 до 10 мм рт. ст., поперечник вены становится округлым, мышечные волокна удлиняются и напрягаются; веномоторная активность становится более эффективной. Даже при небольшом повышении тонуса и сократимости мышц к сердцу перемещается большой объем крови.

Важную роль в процессах компенсации кровопотери играют и кожные вены. Они могут отреагировать на нее сокращением, что в конечном счете усилит венозный возврат.

В результате, при кровопотере в организме соотношение между сопротивлением в пре- и посткапиллярных отделах сосудов рефлекторно увеличивается, возникает значимое снижение среднего капиллярного давления, что способствует переходу тканевой жидкости в сосудистое русло (в значительной степени из скелетных мышц).

После кровопотери большие количества белка из межклеточной жидкости поступают через лимфатическую систему в сосудистое русло, восстанавливая уровень белков плазмы крови. Кроме того, усиливается синтез белка в печени, что также приводит к восстановлению нормального уровня белков плазмы крови. Повышение осмотического давления крови сопровождается восстановлением объема внутрисосудистой жидкости; объем крови уже через 45 часов может стать практически нормальным.

При массивной кровопотере в период компенсации, кроме вышеуказанных, включаются механизмы, способствующие удержанию жидкости в системе кровообращения. Для поддержания объема плазмы, помимо перехода жидкости из тканей в сосудистое русло, вызванного снижением капиллярного гидростатического давления, активируется гормональный механизм, подобный тому, что наблюдается при сердечной недостаточности.

Основные компенсаторно-приспособительные реакции, возникающие в ответ на массивную кровопотерю, во многом зависят и от рефлексов с хеморецепторов системы кровообращения. В итоге наблюдается также активация дыхательного центра (тахипноэ). Во время острой геморрагической гипотензии рефлекторное появление гиперпноэ обусловлено избыточным выделением катехоламинов, которые повышают чувствительность респираторных реакций на гипоксию. Активация хеморецепторов в этих условиях возникает и в результате ацидоза.

Итак, внутрисистемные компенсаторные реакции реализуются благодаря механизмам: 1) сосудистой саморегуляции; 2) физико-химическим реакциям на уровне микроциркуляции, обеспечивающим мобилизацию интерстициальной жидкости в кровь; 3) активации дренажной функции лимфатических сосудов и тока лимфы, поставляющей в кровь не только жидкость, но и белки.

Эффективность сосудистой саморегуляции зависит от величины ее физиологического резерва, определяемого верхним и нижним порогами саморегуляции. Поскольку наибольшей величиной резерва саморегуляции обладают коронарные, мозговые и почечные сосуды, постольку возникающее при падении сосудистого тонуса или ОЦК снижение АД до нижних значений порога саморегуляции мало сказывается на тканевой перфузии этих органов.

Второй внутрисистемный механизм компенсации реализуется при снижении АД и, соответственно, гидростатического давления в капиллярах. В результате, онкотическое давление белков плазмы крови становится выше гидростатического, и вода интерстициальной жидкости поступает в кровь, увеличивая ее объем и, соответственно, венозный возврат к сердцу.

Активация транспорта лимфы в кровь обусловлена падением при острой сосудистой недостаточности центрального венозного давления крови. Поступление лимфы в кровь способствует большему возврату в нее белков, прежде всего альбуминов, из интерстициального пространства, и, тем самым, повышению онкотического давления плазмы крови, что способствует транспорту в кровь воды и увеличению ее циркулирующего объема.

Основную роль в компенсации острой сосудистой недостаточности играют межсистемные компенсаторные реакции. Их формирование обусловлено абсолютной (после кровопотери) или относительной (при потере сосудистого тонуса и вазодилатации) гиповолемией, приводящей к реализации

рефлекторных и почечных механизмов компенсации. Так, например, гиповолемия после кровопотери (рис. 8.7) ведет к уменьшению венозного возврата крови и, соответственно, уменьшению СВ, что в сочетании с возникающим несоответствием емкости сосудов объему находящейся в них крови приводит к снижению артериального и венозного давления. Следствием этих первичных гемодинамических нарушений является уменьшение раздражения механорецепторов областей низкого давления крови (вен и предсердий) и высокого давления крови (аорты и каротидных синусов), что вызывает компенсаторные реакции в виде рефлекторной активации симпато-адреналовой системы и секреции вазопрессина, а также снижение секреции предсердного натриуретического гормона (атриопептида).

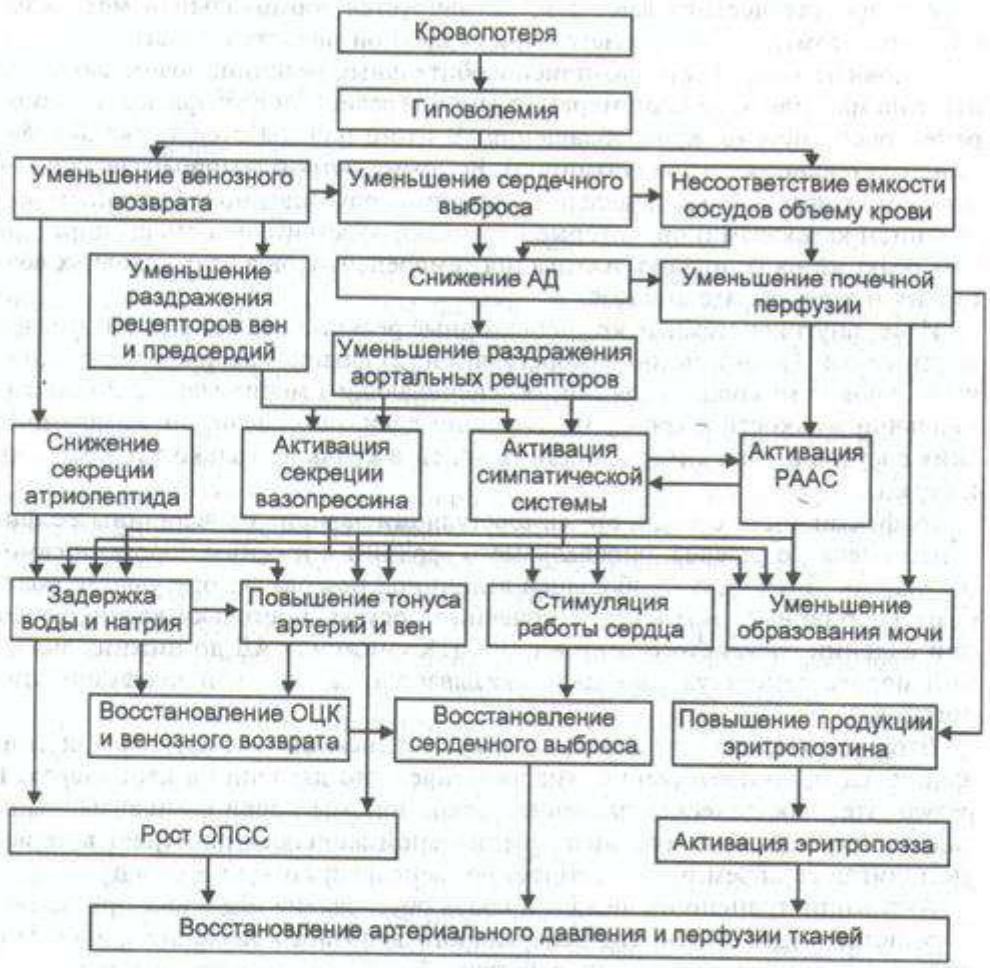


Рис. 8.7. Компенсация недостаточности кровообращения после кровопотери.

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Почечные реакции компенсации вовлекаются как за счет прямого эффекта гемодинамических нарушений при гиповолемии, приводящих к снижению объема перфузии почек, так и путем активации симпато-адреналово-

вой системы и секреции вазопрессина. В результате уменьшается мочеобразование и диурез, увеличиваются синтез и секреция ренина, образование ангиотензина-II и альдостерона, т. е. происходит активация РААС, повышается образование эритропоэтина. Следствием перечисленных рефлекторных, почечных и эндокринных механизмов являются гемодинамические и объемно-электролитные компенсаторные реакции, способствующие восстановлению системного кровообращения и адекватной тканевой перфузии. К ним относятся:

1. Задержка во внутренней среде натрия и воды, приводящая к восстановлению ОЦК и венозного возврата. Эта реакция компенсации обусловлена уменьшением образования мочи в почках при уменьшении их перфузии, эффектами вазопрессина, симпатической активации, ангиотензина-II и альдостерона, уменьшением диуретического и натриуретического действия атриопептида.

2. Повышение тонуса артерий и вен, обеспечивающее восстановление соответствия емкости сосудистого русла объему циркулирующей в нем крови, ОПСС и венозного возврата крови к сердцу. Эта реакция компенсации обусловлена вазоконстрикторными эффектами симпатической активации, ангиотензина-II, задержкой натрия, повышающего чувствительность сосудистых гладких мышц к вазоконстрикторным агентам, уменьшением вазодилатирующего влияния атриопептида.

3. Восстановление СВ, что обусловлено, главным образом, повышением венозного возврата крови, а также стимуляцией автоматии и сократимости миокарда под влиянием симпатической активации и ангиотензина-II.

4. Перечисленные компенсаторные реакции направлены на быстрое восстановление общего объема циркулирующей жидкости путем гидремии, так как нарушения гемодинамики есть следствие гиповолемии. Однако гидремия ведет к снижению онкотического давления плазмы, что способствует транссудации воды в ткани и не позволяет ей удерживаться в крови. В связи с этим, реализуется четвертая компенсаторная реакция — восстановление белков плазмы крови, что обусловлено, во-первых, транспортом белков из интерстиция возросшим лимфооттоком (вышеописанная внутрисистемная компенсаторная реакция), а, во-вторых, активацией синтеза белков в печени. Последнее стимулируется повышенной секрецией в кровь адаптивных гормонов — кортизола, Т3 и Т4, соматотропина и др.

5. Значительно позднее проявляется пятая компенсаторная реакция — активация эритропоэза — способствующая восстановлению не только объема тканевой перфузии, но и эффективности последней.

Степень и скорость вовлечения приведенных механизмов в реакции компенсации при гиповолемии не одинаковы. Так, снижение ОЦК на 10% снижает среднюю частоту разрядов рецепторов предсердий в 2 раза, что является реакцией на уменьшение венозного возврата. Следствием этой реакции является рефлекторная активация секреции вазопрессина, концентрация которого в крови резко нарастает. Уменьшение ОЦК и перфузии почек вызывает активацию РААС, и концентрация альдостерона в крови при снижении ОЦК на 10% повышается в 3 с лишним раза. Сосудистые рецепторы аортальных и синокаротидных зон реагируют на более значительное уменьшение ОЦК. Это демонстрируется снижением средней частоты разрядов аортальных рецепторов при уменьшении ОЦК на 20% и более (как результат

снижения СВ и АД). Несмотря на относительно слабое изменение частоты разрядов рецепторов аортальных и синокаротидных, эффект этого изменения весьма значителен. Рефлекторное повышение симпатической активности при этом способствует дальнейшей активации РААС, а также возрастанию тонуса венозных сосудов, способствующему повышению венозного возврата крови. Степень симпатической активации наиболее закономерно отражает прирост частоты сердечных сокращений.

Прирост секреции вазопрессина происходит в ответ на раздражение осморецепторов, механорецепторов области низкого давления крови (волюморецепторы предсердий, легочных вен) и механорецепторов области высокого давления крови (аорты и каротидных синусов). Сравнение прироста концентрации вазопрессина в ответ на эти три вида стимуляции показывает, что наиболее резкое увеличение секреции вазопрессина происходит при снижении уровня АД, компенсация которого требует максимально возможной задержки жидкости во внутренней среде и, вероятно, сосудистого эффекта вазопрессина.

Острая сосудистая недостаточность при первичном падении тонуса сосудов и относительной гиповолемии имеет в патогенезе некоторые отличительные черты. Так, уменьшение тонуса артериол ведет к снижению ОПСС и снижению АД, чему способствует также уменьшение СВ за счет ограничения венозного возврата при падении тонуса вен (рис. 8.8). ОЦК при этом снижается, так как часть крови депонируется в микроциркуляторном русле. Быстрое вовлечение вышеописанных компенсаторных реакций в виде активации нейро-гуморальных прессорных механизмов способствует восстановлению гемодинамических параметров. Недостаточность или неэффективность реакций компенсации, как это случается при некоторых видах шока, пролонгирует нарушения гемодинамики, и расстройства микроциркуляции прогрессируют (рис. 8.8). Недостаточность тканевой перфузии в таких случаях усугубляется компенсаторной констрикцией артериол и прекапилляров, открытием артериоло-венулярных анастомозов, приводящим к шунтированию и централизации кровотока. Последнее является важной компенсаторной реакцией, сохраняющей гемодинамические возможности кровоснабжения жизненно важных органов — миокарда и головного мозга. В то же время в других тканях (кожа, внутренние органы) вазоконстрикция и централизация кровообращения вызывает циркуляторную гипоксию, формирование метаболического ацидоза, накопление метаболитов с вазодилатирующими свойствами (гистамин, кинины, простагландины, аденозин и его производные, молочная кислота). Ацидоз и вазоактивные метаболиты нарушают чувствительность прекапилляров и их сфинктеров к вазоконстрикторным факторам компенсации (норадреналину, ангиотензину-II), явления централизации кровотока исчезают, емкость микроциркуляторного русла существенно возрастает, кровь в значительных количествах поступает в капилляры и депонируется. Посткапиллярные сфинктеры сохраняют способность реагировать на вазоконстрикторные стимулы, что ведет к нарушению оттока крови из микроциркуляторного русла. Ацидоз и вазодилатирующие метаболиты повышают проницаемость сосудистой стенки для воды, повышение градиента давления крови на уровне «прекапилляр/посткапилляр» вызывает рост гидростатического давления в капиллярах, что способствует выходу воды и электролитов в интерстициальное пространство. Следствием потери воды

Рис. 8.8. Меха
нии
является сгущение
свертывание, агре
крови, нарушение
что обусловливает
жения крови и усу
тологическое депо
еще больше спосо
расстройств в ткан
связанным с нару

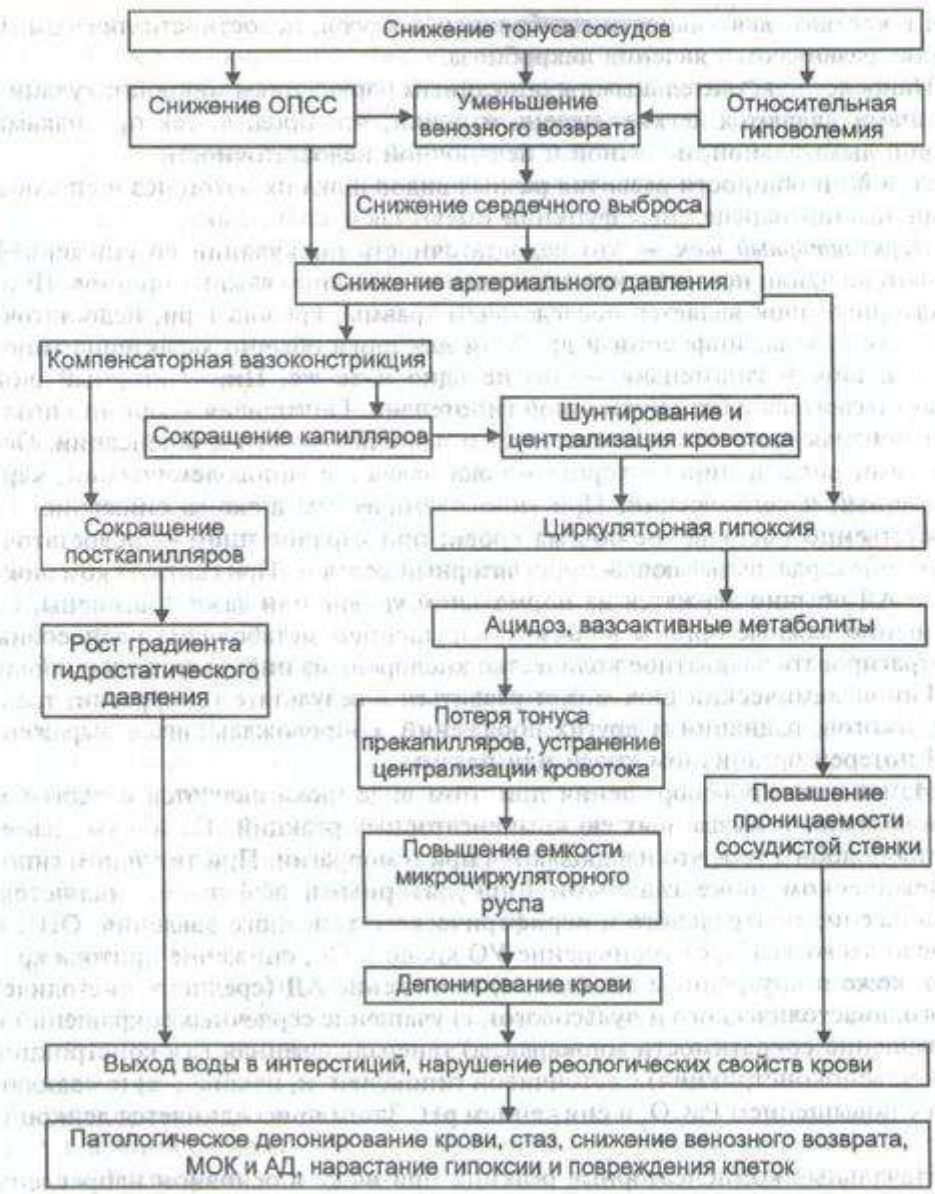


Рис. 8.8. Механизмы нарушения микроциркуляции при стойком снижении сосудистого тонуса.

является сгущение и гиперкоагуляция крови, диссеминированное ее микросвертывание, агрегация эритроцитов и тромбоцитов, увеличение вязкости крови, нарушение реологических свойств крови в микроциркуляторном русле, что обусловливает в нем патологическое ее депонирование, остановку движения крови и усугубляет гипоксию и нарушения метаболизма тканей. Патологическое депонирование крови снижает венозный возврат и СВ, что еще больше способствует гипотензии. Прогрессирование метаболических расстройств в тканях может привести к необратимым следствиям коллапса, связанным с нарушениями ферментных систем дыхания и фосфорилирова-

ния в клетках, деятельности мембранных насосов, целостности лизосом. В тканях развиваются явления некробиоза.

Наиболее чувствительными к описанным нарушениям микроциркуляции органами являются легкие, печень и почки, что проявляется признаками острой дыхательной, почечной и печеночной недостаточности.

При всей общности развития разных видов шока их патогенез и способы компенсации нарушенных функций имеют свою специфику.

Циркуляторный шок — это недостаточность циркуляции со снижением кровотока и/или неадекватная оксигенация жизненно важных органов. Циркуляторный шок является последствием травмы, кровопотери, недостаточности миокарда, инфекции и др. Хотя для шока обычно характерна гипотензия, шок и гипотензия — это не одно и то же. Циркуляторный шок может развиться и без выраженной гипотензии. Гипотензия — обычно поздний признак шока и свидетельствует о недостаточности компенсации. Основными видами циркуляторного шока являются гиповолемический, кардиогенный и септический. При гиповолемическом шоке за снижение АД ответственно уменьшение объема крови; при кардиогенном — недостаточность миокарда, вызывающая циркуляторный коллапс. При септическом шоке СВ и АД обычно держатся на нормальном уровне или даже повышены, но жизненно важные органы в связи с нарушением метаболизма неспособны экстрагировать адекватное количество кислорода из циркулирующей крови.

Гиповолемический шок может развиться в результате геморрагии, травмы, ожогов, радиации и других поражений, сопровождающихся выраженной потерей организмом крови или плазмы.

Изменения кровообращения при этом виде шока являются следствием гиповолемии и вызванных ею компенсаторных реакций. Начальные изменения подобны тем, что наблюдаются при геморрагии. При типичном гиповолемическом шоке главными циркуляторными эффектами являются: а) снижение центрального и периферического венозного давления, ОЦК и венозного возврата; б) уменьшение УО крови и СВ, снижение притока крови к коже и внутренним органам; в) понижение АД (среднего, систолического, диастолического и пульсового); г) учащение сердечных сокращений и повышение сократимости миокарда; д) генерализованная вазоконстрикция (в т. ч. веноконстрикция) с устойчивой гипоксией; и, наконец, е) гемодилюция с повышением $PaCO_2$ и снижением pH. Затем присоединяется лейкоцитоз.

Начальные компенсаторные реакции при шоке в основном направлены на борьбу с гиповолемией и гипотензией. Практически немедленно в ответ на снижение венозного объема и давления включаются автономные кардиопульмональные рефлексы, а падение АД вызывает выраженные рефлексы с артериальных барорецепторов. Реализация этих рефлексов приводит к тахикардии, увеличению сократимости миокарда, обширной вазо-веноконстрикции, освобождению надпочечниковых катехоламинов и гипервентиляции. Когда ацидоз становится явным, активируются артериальные хеморецепторы и усиливается прессорный эффект.

Рефлекторные реакции, направленные на восстановление МОК и АД, не идут параллельно. МОК при продолжающейся геморрагии имеет тенденцию к уменьшению, в то время как АД некоторое время поддерживается на

исходных величинах, если кровопотеря развивается не очень быстро. Поддержание АД на фоне снижения объема крови является следствием мобилизации общего периферического сопротивления. Однако, если среднее АД поддерживается на определенном уровне, пульсовое АД постоянно снижается. Так как среднее АД на фоне негативных изменений циркуляции остается относительно стабильным, оно не может быть хорошим индикатором состояния кровообращения; при шоке необходимо контролировать и другие параметры: пульсовое давление, ЧСС, центральное венозное давление, выделение мочи и другие показатели. Когда АД достигает очень низкого уровня (около 40–60 мм рт. ст.), может быть временная задержка его снижения в связи с массивной вазоконстрикцией (так называемый ишемический рефлекс). Эта последняя попытка удержать АД от падения инициируется ишемией ствола мозга. Системное сосудистое сопротивление компенсаторно увеличивается приблизительно вдвое, а легочное сосудистое сопротивление при шоке увеличивается почти в пятикратном размере. Сужение почечных сосудов снижает гломерулярную фильтрацию и вызывает олигоурию (уменьшение выделения мочи) или даже анурию (прекращение выработки мочи). Вазоконстрикция в скелетных мышцах и во внутренних органах, а также обширная веноконстрикция способствуют выбросу резервных объемов крови из депо.

Хроническая сосудистая недостаточность. Проблема хронической сосудистой недостаточности, связанной с заболеваниями артериальных (атеросклероз, артериосклероз, артерииты, тромбоэмболические поражения и др.) и венозных (варикозные расширения вен, тромбофлебиты и др.) кровеносных сосудов выходит за рамки рассматриваемого в настоящей главе вопроса, так как требует анализа вопросов патогенеза конкретных нозологических форм. Общими проявлениями хронической сосудистой недостаточности во всех случаях являются неадекватная перфузия тканей кровью либо из-за нарушений тонуса и просвета артериальных сосудов, либо из-за недостаточности венозного возврата крови к сердцу.

Своеобразным примером хронического нарушения адекватной тканевой перфузии, связанного с уменьшением ОПСС, является хроническая анемия. Так, при анемии в крови снижено количество эритроцитов при нормальном ОЦК, т. е. уменьшен гематокрит. Вследствие низкого гематокрита происходит и уменьшение вязкости крови, что обусловливает низкие значения сосудистого сопротивления как артериальной, так и венозной части сосудистого русла. Создаются условия для увеличения венозного возврата крови. Снижение обеспечения тканей кислородом из-за уменьшенной кислородной емкости крови при анемии ведет к вовлечению первой компенсаторной реакции — накоплению вазоактивных метаболитов и метаболической вазодилатации. Следствием последней является еще большее снижение ОПСС. Второй компенсаторной реакцией является уменьшение нагрузки на выходе сердца (постнагрузки), что в сочетании с третьей компенсаторной реакцией — повышением венозного возврата — смещает кривую выброса крови левым желудочком вверх и влево (рис. 8.9), т. е. происходит значительный рост СВ. Постепенно из-за повышенной нагрузки объемом на входе сердца (преднагрузки) формируется гипертрофия миокарда, еще больше смещающая кривую выбро-

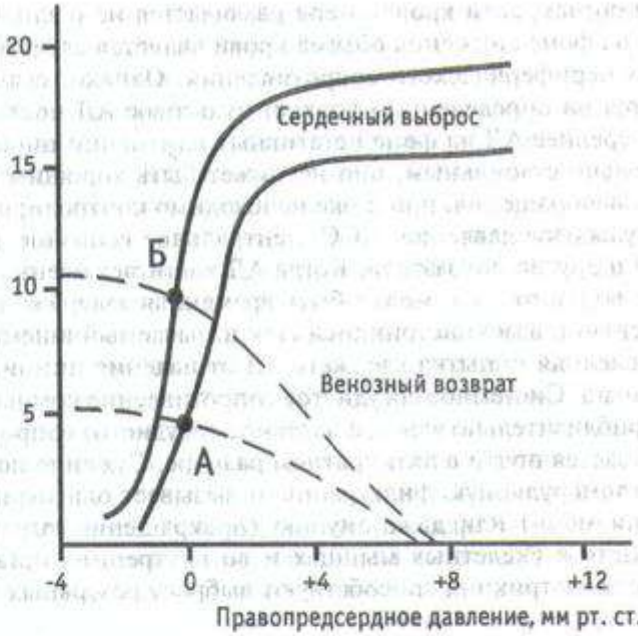


Рис. 8.9. Кривые сердечного выброса и венозного возврата крови при хронической анемии.

Точка А — до формирования стойкой компенсации, точка Б — после достижения стойкой компенсации кровоснабжения тканей. Основной эффект компенсации — стойкое существенное повышение венозного возврата и сердечного выброса.

са крови вверх, устанавливается новое соотношение, обеспечивающее высокий СВ при сниженном общем сосудистом сопротивлении, что и ведет к стойкой компенсации кислородного обеспечения тканей при анемии, т. к. объемный тканевой кровоток в этих условиях резко повышен.

8.3. Компенсаторные реакции при трансфузии крови

Повышение количества циркулирующей крови в объеме, равном 25%, может привести к увеличению МОК на 300%, а АД при этом возрастает в 1,6 раза. Повышение АД приводит к возбуждению барорецепторов, что влечет за собой снижение тонуса центров симпатической системы, иннервирующей сосуды; ЧСС и тонус периферических сосудов уменьшаются; возвращаются к норме венозный возврат и СВ.

После переливания больших количеств крови давление во всех звеньях системы кровообращения, включая капилляры, немедленно повышается, что приводит к транссудации жидкости через стенки капилляров в интерстициальные пространства тканей и через капилляры почечных клубочков в мочу. При этом величины среднего системного давления, периферического сопротивления сосудов и МОК становятся нормальными.

Компенсация сниженного СВ, возникающая после трансфузии (как и после кровопотери), не является следствием влияния только рефлекторных механизмов нормализации объема крови. После переливания больших объ-

емов крови имеет место расслабление гладких мышц сосудов, вследствие чего прирост среднего АД может оказаться существенно сниженным. Именно расслабление сосудистой стенки в этих условиях представляет собой более действенный компенсаторный механизм, нежели нервная регуляция гемодинамики. Главное различие обоих указанных механизмов заключается в том, что рефлекторные реакции после трансфузии включаются в действие через 4–5 с и достигают максимума через 30–40 с, в то время как расслабление самой сосудистой стенки, возникающее в ответ на усиление ее напряжения, лишь начинается в этот период, достигая максимума через 30–60 минут. Следовательно, рефлекторный механизм компенсации в условиях трансфузии обеспечивает быстрое, но частичное восстановление СВ, в то время как механизм расслабления сосудистой стенки представляет собой более медленный, но вместе с тем и более мощный компенсаторный механизм.

Глава 9. Нарушения функций дыхания и механизмы их компенсации*

Основная функция дыхательной системы заключается в обеспечении газообмена между окружающей и внутренней средой организма в соответствии с его метаболическими процессами. Газообмен осуществляется с помощью следующих механизмов: 1) внешнее дыхание, которое подразделяют на *легочную вентиляцию* и *обмен* дыхательных газов (O_2 и CO_2) между воздухом альвеол и кровью; 2) транспорт газов кровью; 3) газообмен путем диффузии между кровью и тканями.

Нарушение любого из указанных механизмов или их сочетание могут привести к недостаточности газообмена в организме человека. Нарушения функции дыхания возникают также при недостаточности механизмов его регуляции дыхательным центром либо при понижении функционального состояния его афферентных или эфферентных систем. Расстройство внешнего дыхания вызывает, прежде всего, изменения в газообмене. В качестве основных причин подобного расстройства выделяют: 1) нарушения вентиляции альвеол, проявляющееся в виде их гиповентиляции, или гипервентиляции, либо в виде неравномерной вентиляции альвеол в различных отделах легких (сочетание гипо- и гипервентиляции); 2) нарушение перфузии легких кровью; 3) нарушение вентиляционно-перфузионных отношений в легких; 4) нарушение диффузии газов (O_2 и CO_2) через альвеолярно-капиллярную мембрану легких.

Все названные формы нарушения функции внешнего дыхания приводят к снижению содержания кислорода в артериальной крови или к *гипоксемии*. На снижение степени гипоксемии направлены, в конечном счете, все компенсаторные механизмы системы дыхания. Недостаточное насыщение крови кислородом в легких вызывает гипоксию различных тканей организма и может быть причиной нарушения различных функций центральной нервной системы.

9.1. Нарушения легочной вентиляции и их компенсация

Легочная вентиляция представляет собой процесс обмена дыхательных газов между внешней средой и альвеолами легких. Альвеолярная вентиляция составляет часть величины вентиляции легких, которая достигает альвеол. Для газообмена альвеолярная вентиляция является более значимым процессом, чем легочная вентиляция. Это связано с тем, что в различных отде-

* Авторы главы: профессор Ю. Е. Маляренко и профессор В. Ф. Пятин.

лах легких альвеолярная вентиляция неравномерна, поскольку в легких имеет место неравномерность распределения вдыхаемого воздуха по многочисленным мелким воздухоносным путям. Неоднородная растяжимость легочной ткани, например, при наличии локального воспалительного процесса легочной ткани также изменяет режим вентиляции альвеол. Уменьшение просвета дыхательных путей (спазм гладких мышц воздухоносных путей, попадание инородного тела и т. д.) повышает сопротивление потоку воздуха, что снижает эффективность альвеолярной вентиляции в соответствующих зонах легких (рис. 9.1). Наконец, в респираторной зоне легкого может иметь место неоднородная диффузия газов через аэрогематический барьер, вызванная локальными сдвигами градиента концентрации газов (O_2 и CO_2) в альвеолярном воздухе и притекающей к легким крови.

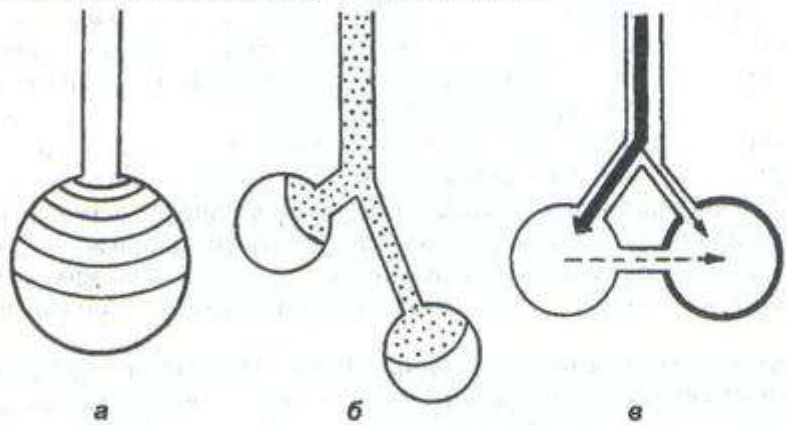


Рис. 9.1. Механизм неравномерной альвеолярной вентиляции в различных отделах легких: а — неравномерная диффузия; б — асимметрия дыхательных путей; в — локальные изменения эластичности легочной ткани и сопротивления дыхательных путей.

Нарушения легочной вентиляции чаще всего сопровождаются альвеолярной гиповентиляцией.

Механизмы развития и компенсации альвеолярной гиповентиляции. Под альвеолярной гиповентиляцией понимают снижение эффективности обновления состава альвеолярного воздуха, при котором O_2 поступает в организм в количестве, недостаточном для обеспечения метаболических процессов, а в крови возникает гипоксемия. При альвеолярной гиповентиляции из организма в недостаточном количестве выводится CO_2, и углекислый газ накапливается в крови, создавая гиперкапнию.

Процесс легочной вентиляции обеспечивается инспираторным и экспираторным усилиями дыхательных мышц, что создает направленный поток воздуха из атмосферного воздуха к альвеолам и в обратном направлении. Энергия дыхательных мышц и совершаемая ими работа затрачиваются на преодоление эластической тяги легких, сопротивления воздушному потоку со стороны воздухопроводящих путей и на преодоление сопротивления со стороны тканей легких и грудной клетки. Сопротивление воздушному потоку со стороны воздухоносных путей возрастает при отечно-воспалительных процессах в легких (бронхиты), при частичном и полном перекрытии дыхательных путей (опухоль, инородное тело), при спазме гладкой мускулатуры

дыхательных путей. Ухудшение проходимости в пределах кондуктивной зоны легких относят к *обструктивным типам* нарушения механики дыхания.

В норме сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях обратно-пропорционально диаметру их просвета, а также зависит от плотности вдыхаемого газа. Сопротивление дыхательных путей называется *легочным резистансом*.

Основными причинами ухудшения проходимости *верхних дыхательных путей* являются: западание языка во сне или при наркозе; попадание пищи, воды или инородных тел в дыхательные пути; воспаление слизистых оболочек дыхательных путей (например, при дифтерии); сдавление дыхательных путей опухолью или увеличенной щитовидной железой; сужение воздухоносных путей травматическими рубцами; вдыхание раздражающих веществ, вызывающих бронхоспазм. Недостаточная проходимость *нижних дыхательных путей* возникает чаще всего в результате спазма гладких мышц дыхательных путей, вызванного, например, раздражающими газами, отека слизистых оболочек, закупорки просвета дыхательных путей слизью или кровью. Ухудшение эластичных свойств легочной ткани может приводить к обструктивному типу нарушения воздушной проходимости дыхательных путей. Степень обструкции дыхательных путей варьирует в зависимости от чувствительности гладких мышц дыхательных путей, например, к эндогенным или экзогенным аллергическим факторам или химическим раздражителям внешней среды, которые могут вызывать сужение бронхиального дерева.

Изменение растяжимости легочной ткани является еще одной важной причиной нарушения вентиляции легких. Показателем *растяжимости* или *эластичности* легких и тканей грудной клетки является комплайенс (compliance). Нарушение эластических свойств легких и грудной клетки вызывает так называемый *рестриктивный тип* (restrictio — ограничение; лат.) альвеолярной гиповентиляции. Эластические свойства легких ухудшаются, например, при легочной гипертензии, длительном отсутствии вентиляции отделов легких, пневмосклерозе, эмфиземе легких, крупозной пневмонии, дефиците синтеза сурфактанта, а также с возрастом.

При обструктивном типе нарушения механики возрастает сопротивление потоку воздуха в дыхательных путях. Увеличение сопротивления дыханию приводит к развитию следующих *компенсаторных механизмов*: 1) изменяются объемные и временные параметры вдоха и выдоха; 2) увеличивается работа дыхательных мышц; 3) повышаются затраты энергии, расходуемой на дыхательные движения. Данные компенсаторные механизмы снижают степень альвеолярной гиповентиляции. При этом центральные и исполнительные звенья дыхательной системы начинают функционировать на более высоком уровне активности. В целом это снижает функциональные резервы дыхательной системы, а следовательно, ограничивает адаптационные возможности системы внешнего дыхания. Снижение резерва системы дыхания приводит к ограничению динамических показателей внешнего дыхания или *динамических легочных объемов*. Динамические легочные объемы выполняются при дыхательных движениях с лимитированием времени на их выполнение. При обструктивном вентиляционном дефекте происходит снижение объема форсированного выдоха за первую секунду и уменьшение скорости воздушного потока (рис. 9.2).

Рис. 9.2. Измене
торного
обструк
внешне

Механизм изменен
ухудшении воздушно
медленным заполнен
центральных механиз
новится более проло
цепторов растяжения
тельного объема. По
ких включаются в бу
лее поздние моменты
олярной гиповентиля
ной емкости легких,

Частичное наруше
шей степени затрудн
условиях при экспира
вышать атмосферное
веолярного давления
дыхательных путей,
полное спадение ме
стичности легочной
из-за ограничения в
ции. При переполне
тивируются экспират
ных мышц. Переполн
торая направлена на
внутригрудного давл

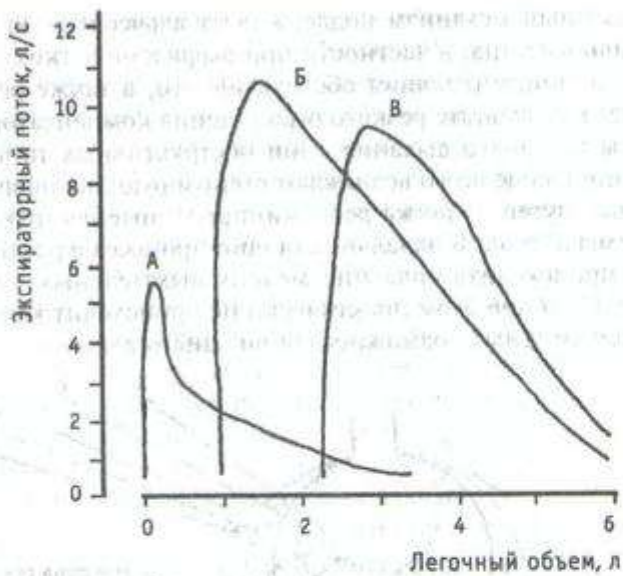


Рис. 9.2. Изменение соотношения величины максимального экспираторного потока и легочного объема у здоровых (Б) и больных с обструктивным (А) и с рестриктивным (В) типами нарушения внешнего дыхания.

Механизм изменения объемно-временных параметров вдоха и выдоха при ухудшении воздушной проходимости верхних дыхательных путей связан с медленным заполнением легких воздухом. В результате, изменяется работа центральных механизмов переключения фаз дыхания, в частности, вдох становится более пролонгированным. Это связано с тем, что раздражение рецепторов растяжения легких начинается при значительной величине дыхательного объема. Поэтому афферентные сигналы от механорецепторов легких включаются в бульбарные механизмы переключения фаз дыхания в более поздние моменты вдоха. Следовательно, при обструктивном типе альвеолярной гиповентиляции происходит увеличение функциональной остаточной емкости легких, а также уменьшение их жизненной емкости.

Частичное нарушение проходимости мелких дыхательных путей в большей степени затрудняет изгнание воздуха из легких во время выдоха. В этих условиях при экспираторном усилии внутриплевральное давление может превышать атмосферное давление, вызывая повышение внутригрудного или альвеолярного давления. Это сопровождается *экспираторным коллапсом* мелких дыхательных путей, которые не имеют хрящевой основы. Частичное или полное спадение мелких дыхательных путей в результате ухудшения эластичности легочной ткани также приводит к *переполнению легких воздухом* из-за ограничения выхода воздушного потока из легких во время экспирации. При переполнении легких воздухом рефлекторно или произвольно активируются экспираторные усилия основных и вспомогательных дыхательных мышц. Переполнение легких воздухом и активация мышц выдоха, которая направлена на изгнание воздуха из легких, приводит к повышению внутригрудного давления, что дополнительно сдавливает мелкие дыхатель-

ные пути. Указанный механизм поддерживает альвеолярную гиповентиляцию обструктивного типа, в частности при эмфиземе легких.

Альвеолярная гиповентиляция обструктивного, а также рестриктивного типов возникает в результате резкого ограничения компенсаторных возможностей системы внешнего дыхания. При обструктивных типах нарушения внешнего дыхания чаще всего возникают стенозирующие повреждения мелких дыхательных путей, а также дессиминированные деструктивные изменения паренхимы легких. В начальной стадии процесса в различных отделах легких может происходить спадение мелких дыхательных путей во время экспирации. Однако при этом практически не происходит каких-либо ограничений компенсаторных возможностей внешнего дыхания.

Рис. 9.3. Силы, участвующие в дыхании.

1 — объем коллапса, 2 — максимальный выдох, 3 — положение покоя, 4 — 70% жизненной емкости легких, 5 — максимальный вдох.

На рис. 9.3 показано, какие силы и сопротивления должны быть преодолены при дыхании. Наибольшее из них — упруго-эластическая сила легких. Это сопротивление действует на вдохе и во время дыхательной паузы. Оно не зависит от частоты дыхательных движений, но меняется при различном воздухонаполнении легких. С увеличением дыхательного объема усилия на преодоление эластического сопротивления резко возрастают. Поэтому при добавочной эластической нагрузке энергетически выгоднее дышать с меньшей глубиной и большей частотой. В условиях повышения эластического сопротивления дыханию срабатывает один из механизмов компенсаторно-приспособительной реакции — снижение дыхательного объема в сочетании с укорочением инспираторной и экспираторной фаз. При нарушении дыхания необходимое мышечное усилие для преодоления эластических сил легких и грудной клетки должно быть увеличено.

Если существует препятствие для выдоха, то грудная клетка расширяется до тех пор, пока при новом объеме увеличенное давление не становится

способным обеспечить выдох в необходимое время. Если же легкие полностью потеряли эластические свойства (далеко зашедшая эмфизема), имеет место увеличение функциональной остаточной емкости.

Для преодоления трения в неэластических тканях во время вдоха требуется дополнительное усилие, направленное против сопротивления потоку воздуха по трахеобронхиальному дереву, трения между стенками дыхательных путей и воздушным потоком. Величина этого усилия эквивалентна разности между атмосферным давлением и давлением воздуха в альвеолах и зависит от скорости и характера воздушного потока. Последний может быть ламинарным или турбулентным. В гладких прямых трубках турбулентное течение может возникать лишь при больших скоростях. Однако трахеобронхиальное дерево имеет сотни тысяч разветвлений, около которых могут возникать завихрения воздушных потоков. Турбулентность (при малых скоростях) или вихреобразование особенно часто возникают там, где в трубках имеются неровности, вызванные слизью, эксудатом, инородным телом, попавшим в просвет бронха или частичным закрытием голосовой щели.

Сопротивление потоку воздуха обратнопропорционально 4-й степени радиуса трубки, т. е. оно может значительно возрасти уже при незначительном сужении просвета гортани, бронхов или бронхиол. Даже малая степень сужения может вызвать явления непроходимости дыхательных путей, особенно у детей раннего возраста.

Полная непроходимость долевого бронха приводит к ателектазу доли легкого после абсорбции остаточного воздуха. Частичная непроходимость дыхательных путей может развиваться по типу обходного или же контролирующего клапана (в зависимости от степени сужения просвета бронха). При нарушении проходимости по типу обходного клапана просвет бронха сужен, но воздух все еще может поступать во время вдоха в периферическую бронхиальную сеть и выводиться при выдохе. При обструкции дыхательных путей по типу контролирующего клапана поступление воздуха на вдохе возможно, но во время выдоха их просвет закрывается полностью, так что воздух задерживается дистальнее обтурированного участка. Воздушная ловушка создается за счет изменения диаметра дыхательных путей при вдохе и выдохе; во время вдоха грудная клетка расширяется, в результате чего создается отрицательное внутригрудное давление, увеличивается объем легких и бронхиальных путей. Возникающее во время выдоха повышение внутригрудного давления приводит к сужению бронхов, задержке воздуха и перерастягиванию альвеол. Возрастающее сопротивление дыхательных путей во время выдоха и переполнение легких воздухом сопровождается увеличением объема грудной клетки, расширением межреберных промежутков, опущением диафрагмы.

В противоположность эластическому сопротивлению, добавочное неэластическое (резистивное) сопротивление дыханию ведет к увеличению расхода энергии для передвижения газового потока по воздухоносным путям. Поэтому рациональным механизмом облегчения преодоления такой нагрузки является увеличение дыхательного объема в сочетании с замедлением инспираторной и экспираторной фаз, если сопротивление действует и на вдохе, и на выдохе. Частично рост инспираторного усилия при резистивных нагрузках объясняется свойствами самих мышц, реагирующих на избыточное растяжение, а также рефлексом, возникающим с мышечных веретен.

При патологических состояниях по степени увеличения работы дыхания можно судить о перенапряжении дыхательной мускулатуры, поскольку резервы последней имеют определенный предел (около 0,5 кг · м/л). Выше этого предела возникают выраженная дыхательная недостаточность с гипервентиляцией, недостаточным насыщением артериальной крови кислородом и легочной гипертензией.

В основе изменения механических свойств легких чаще всего лежат отечно-воспалительные процессы в бронхиальном дереве, деструкция межальвеолярных перегородок или их утолщение, а также спазм гладкой мускулатуры бронхиол. Эти изменения легких, с одной стороны, приводят к возникновению большего, чем в норме, сопротивления току воздуха по дыхательным путям, а с другой — ведут к изменениям эластичности легких (ее уменьшению или увеличению), что имеет место при бронхиальной астме, фиброзе и эмфиземе легких (рис. 9.4). Независимо от особенностей обструкций, при

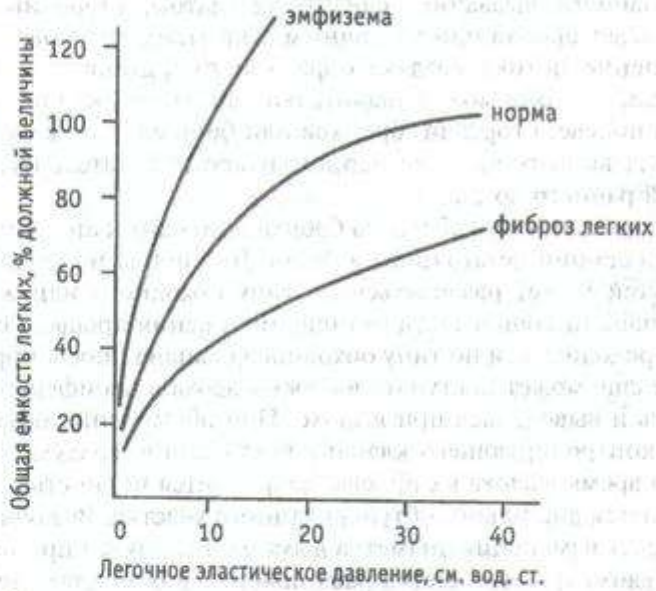


Рис. 9.4. Кривая зависимости легочного эластического давления и объема легких.

уменьшении просвета бронхов возрастает сопротивление потоку воздуха, которое преодолевает дыхательная мускулатура при дыхании. При бронхиальной обструкции для осуществления спокойного выдоха становится необходимым участие дыхательных мышц, так как сила эластической отдачи легких оказывается недостаточной для пассивного изгнания из них воздуха. Легкие во время активного выдоха находятся в условиях компрессии. Положительное плевральное давление способствует сдавлению всех внутригрудных дыхательных путей и еще большему их сужению во время выдоха, поэтому бронхиальное сопротивление на этом фоне при выдохе становится большим, чем в фазу вдоха. Степень компрессии легких при выдохе тем больше, чем больше бронхиальное сопротивление, которое может увеличиваться более чем в 10 раз.

При затрудненном дыхании эффективность работы аппарата внешнего дыхания (ЭРВД, %), указывающая на степень экономичности газообмена, снижается.

ЭРВД = (Полезная работа/Общие затраты энергии на дыхание) · 100.

Обычно эффективность составляет 5–10%, но при различных заболеваниях, связанных с высоким дыхательным импедансом и нарушением метаболизма, она снижается (лимитирование воздушного потока в дыхательных путях, кифосколиоз, шок, ожирение). Снижение эффективности дыхания есть результат дисбаланса между энергетическими запросами дыхательных мышц и их реальными возможностями. Заболевания дыхательных мышц и грудной клетки характеризуются выраженным эластическим сопротивлением и сопровождаются гиповентиляцией. Поражение интерстициальной ткани легких в начальной стадии заболевания вызывает гипервентиляцию за счет активации находящихся в паренхиме легких афферентов блуждающих нервов. По мере прогрессирования болезни развивается быстрое поверхностное дыхание, что минимизирует работу дыхания при возросшем эластическом сопротивлении. Различные повреждения органов системы внешнего дыхания сопровождаются разным перераспределением активности дыхательных мышц. Так, анкилозирующий спондилит фиксирует грудную клетку в положении вдоха, а движения ребер становятся настолько ограниченными, что вентиляция легких обеспечивается исключительно экскурсиями диафрагмы. Несмотря на фиксацию грудной клетки и снижение жизненной емкости легких, недостаточности вентиляции при этом не отмечается. В создавшихся условиях адекватность вентиляции альвеол связана с эффективностью сокращения диафрагмы как в покое, так и в условиях физической нагрузки. И наоборот, при параличе диафрагмы компенсация обеспечивается активностью межреберных и вспомогательных дыхательных мышц (однако на короткий срок). В дальнейшем работоспособность дыхательных мышц следует повышать с помощью специальных тренировок.

Нарушения бронхиальной проводимости обычно сопровождается повышением наполненности легких воздухом в 2–3 раза по сравнению с нормой. Это связано с тем, что при повышении бронхиального сопротивления происходит замедление выдоха и рефлекторное его прерывание из-за быстрого нарастания альвеолярного давления.

Увеличение воздухонаполненности легких при бронхиальной обструкции является следствием не только патологических нарушений, но и компенсаторно-приспособительных реакций. При увеличении объема вдоха увеличивается эластическая отдача легких, что приводит к уменьшению энерготрат на осуществление выдоха. Растяжение эластических структур легочных тканей увеличивает силы, растягивающие легкие в радиальном направлении. Этот механизм может привести к восстановлению просвета бронхов при их обтурации и в любом случае — к улучшению бронхиальной проходимости. Увеличение внутригрудного объема создает условия для включения коллатеральной вентиляции. Кроме того, удлинение времени наполнения и опорожнения легких, а также рост внутригрудного объема приводят к увеличению поверхности диффузии и улучшению условий газообмена.

При бронхиальной обструкции происходит увеличение общей емкости легких, причем в ряде случаев весьма значительное; практически всегда увеличивается и остаточный объем легких. При нарушении бронхиальной про-

ходимости также существенно изменяется жизненная емкость легких, но на величину последней оказывает влияние и состояние дыхательной мускулатуры. При бронхиальной обструкции происходит повышение тонуса мышц вдоха, что затрудняет их растяжение на выдохе. Длительные выраженные нарушения бронхиальной проходимости приводят к перенапряжению дыхательной мускулатуры и снижению ее силы, что способствует уменьшению жизненной емкости легких. При форсированном выдохе обструктивные нарушения проявляются уменьшением объема форсированного выдоха за 1 сек. до 0,3–0,5 л (15–20% должной величины).

При увеличении сопротивления дыханию в его регуляции повышается роль кортикальных механизмов. Если бодрствующий человек при высокой резистивной нагрузке может сохранять постоянный дыхательный объем или даже увеличивать его за счет повышения центральной инспираторной активности и удлинения вдоха, то во время «медленного» сна включение добавочного сопротивления дыханию не вызывает такой компенсаторной реакции; глубина дыхания снижается, развивается гиповентиляция и гиперкапния. При наркозе резистивное сопротивление дыханию также вызывает уменьшение дыхательного объема. Изменения дыхания при эластической или резистивной нагрузке имеют «сознательную» природу в связи с ощущением человеком препятствия нормальному дыханию.

Частично рост инспираторного усилия при резистивных нагрузках можно объяснить реакцией дыхательных мышц на избыточное растяжение, а также рефлексом компенсации нагрузки, возникающим с мышечных веретен.

Таким образом, суммарная сила, противодействующая мышцам вдоха, складывается из сил преодоления эластического сопротивления (которая зависит лишь от изменения объема), преодоления неэластического сопротивления тканей, а также сопротивления воздухоносных путей (обе последние силы зависят от скорости потока воздуха или его объемной скорости).

Если во время выдоха резко возрастает сопротивление воздухоносных путей (как это случается в начале астматического приступа), то объем легких может не вернуться к уровню спокойного выдоха за период, которого было бы достаточно при нормальном сопротивлении в воздухоносных путях. При полностью пассивном выдохе он не будет завершен, и к началу следующего вдоха функциональная остаточная емкость окажется больше. Если выдох будет более длительным, чем в норме, то он может быть полным, но такое урежение дыхания при обтурирующем препятствии уменьшит альвеолярную вентиляцию.

В процессе выдоха преодолевается не только эластическая сила, но и неэластическое сопротивление тканей. Точно так, как и при вдохе, силы трения включатся и на выдохе, причем сопротивление трения максимально в момент наибольшего движения или объема потока воздуха. Чем больше затрачивается эластической силы на то, чтобы преодолеть сопротивление трения в тканях, тем меньше ее остается для преодоления сопротивления воздухоносных путей. Удлинение выдоха — одна из характерных особенностей дыхания у больных с заболеваниями легких, что часто относят за счет физиологического сужения бронхиол во время выдоха.

Нарушения бронхиальной проходимости дистального отдела бронхиального дерева не находят отражения в изменении жизненной емкости легких и кривых «объем-поток» форсированного выдоха. Этот уровень нарушений

не сопровождается отчетливым повышением бронхиального сопротивления, так как бронхи диаметром меньше 2 мм составляют только около 10–20% общего сопротивления дыхательных путей. Поэтому увеличение сопротивления периферических дыхательных путей в 2 раза проявляется увеличением общего сопротивления дыхательных путей всего на 10%. Однако обструкция периферических бронхов приводит к неоднородности механических свойств легких. При спокойном дыхании давление и объем к концу вдоха успевают выровняться во всех зонах легких. При частом же дыхании для того, чтобы суммарный дыхательный объем остался неизменным, требуется увеличение усилия транспульмонального давления, а это приводит к уменьшению растяжимости легких.

Уменьшение радиальной тяги эластических элементов легких приводит к снижению стабильности просвета внутрилегочных дыхательных путей, особенно дистальных. Бронхи, лишенные эластической поддержки, спадаются даже при очень небольшом увеличении внутригрудного давления в связи с преобладанием сил, действующих извне на их стенки. Например, при эмфиземе легких нарушение бронхиальной проходимости развивается без патологического процесса внутри бронхов, а вследствие их экспираторного коллапса. Последний приводит к выраженному увеличению бронхиального сопротивления при выдохе. В результате, при выраженной эмфиземе легких проявляется неспособность произвести глубокий выдох за одно дыхательное движение. При заболеваниях легких, сопровождающихся дегенеративными процессами, легкие теряют свою эластичность в связи с разрушением эластической ткани и перегородок между альвеолами. В результате, группы альвеол образуют полости, наполненные воздухом, и так называемое мертвое пространство увеличивается.

Эмфизема наиболее часто встречается у хронических курильщиков. Курение приводит к увеличению числа макрофагов в альвеолах, освобождающих химическую субстанцию, которая привлекает в легкие лейкоциты. В свою очередь, лейкоциты освобождают протеазы, повреждающие эластические ткани легких. В то же время альфа-1-антитрипсин, протеин плазмы, который в норме инактивирует эластазу и другие протеазы, сам ингибирован. Альфа-1-антитрипсин инактивируется кислородными радикалами, освобождающимися лейкоцитами. Дополнительно к этому, при курении происходит и определенная прямая оксигенация, инактивирующая указанный фермент. Конечным результатом дисбаланса системы является деструкция легочной ткани.

Около 2% случаев эмфиземы связано с врожденной недостаточностью альфа-1-антитрипсина. У людей с таким врожденным дефектом, если даже они не курят, развивается эмфизема, но с более доброкачественным течением, чем у курильщиков.

В силу перечисленного, работа дыхания при наличии бронхиальной обструкции увеличивается уже в покое, достигая в тяжелых случаях 1 кг · м · мин. при МОД, равном 10 л. При усилении вентиляции работа дыхания значительно нарастает, компенсируя нарушенный газообмен. Длительное существование выраженных нарушений бронхиальной проходимости приводит к перенапряжению дыхательных мышц и декомпенсации.

С большими затратами энергии дыхательным мышцам приходится обеспечивать **дыхание** и **после удаления легкого**. Хотя резецированный участок легко-

го и был до пневмоэктомии поражен патологическим процессом, все же в нем оставалась часть здоровой паренхимы и сосудистого русла. Удаление легкого сопровождается не только соответствующим уменьшением площади газообмена, но также сокращением объема плевральной полости, что ограничивает дыхательные экскурсии. Последнее обуславливается деформацией грудной клетки после обширных операций с резекцией нескольких ребер. Организм вынужден компенсировать утрату легочной ткани, уменьшение сосудистого русла и ограничение дыхательных экскурсий более интенсивной вентиляцией и перфузией оставшихся участков легочной ткани (дыхательная гимнастика вскоре после операции особенно актуальна). Важными компенсаторными механизмами в это время являются открытие физиологических ателектазов оставшегося легкого, увеличение частоты дыхания и усиление кровенаполнения интактного легкого. Спустя несколько лет после операции, альвеолярно-капиллярная диффузия оказывается достаточной для условий покоя, однако резервы, обеспечивающие физическую нагрузку, ограничены. С физиологической точки зрения, все более или менее значительные операции только потому и становятся возможными, что организм человека располагает универсальной способностью компенсировать нарушение функций. Вот почему перед операцией следует тщательно оценить дыхательную функцию легкого, которое будет оставлено.

Удаление легкого вызывает значительные изменения в системе кровообращения: повышается нагрузка на правую половину сердца, увеличивается венозное давление в большом круге кровообращения. Через левую половину сердца на первых порах проходит меньше крови: она задерживается перед суженным вдвое руслом легочной артерии. В итоге возникают гипоксическая гипоксия и гиперкапния.

Казалось бы, растяжение оставшегося легкого следует расценивать как компенсаторный механизм. Однако оно способствует увеличению остаточного объема по отношению к редуцированной после пневмоэктомии общей емкости легких. Увеличение остаточного объема после резекции является неблагоприятным фактором для альвеолярной вентиляции.

При многих патологических состояниях (хронические заболевания легких, стеноз гортани, ревматические пороки сердца, деформации грудной клетки и др.) значительно увеличено эластическое и (или) неэластическое сопротивление дыханию. Это значит, что если бы импульсация, посылаемая дыхательным центром к мотонейронам спинного мозга и последними к дыхательной мускулатуре, была бы при этом такой же, как у здорового человека, то вентиляция легких оказалась бы значительно уменьшенной. Установлено, что при подобных состояниях минутный объем дыхания в покое либо нормален, либо несколько увеличен. Последнее происходит потому, что наступает резкое увеличение работы дыхания, обусловленное усиленной импульсацией, поступающей к дыхательной мускулатуре. Если бы дыхательный центр не обеспечивал ее активацию, предохраняющую от гиповентиляции, то у этих пациентов неизбежно возникла бы выраженная гипоксемия и гиперкапния. Основной причиной рефлекторного усиления возбуждения дыхательного центра и мотонейронов является увеличение афферентной импульсации от проприорецепторов — мышечных веретен дыхательных мышц, которое возникает при повышенном сопротивлении дыханию. Это относится к мышечным веретенам межреберных мышц и дополнительной дыхательной мускулатуры, включающейся при увеличенном сопротивлении дыханию (выдох в этих условиях ста-

новится активным). При этом играет роль и изменение афферентной импульсации, поступающей в дыхательный центр по блуждающим нервам от легочных рецепторов. Таким образом, при нарушении механики дыхания первым ответом системы регуляции является компенсаторное усиление афферентной импульсации дыхательного центра и мотонейронов дыхательных мышц, обеспечивающее достаточный минутный объем дыхания.

Как следует из вышеизложенного, такие компенсаторные изменения дыхания обусловлены регуляцией по возмущению. Для последней характерно возникновение в ответ на сигналы о возмущении (в данном случае о затруднении дыхания) избыточного («перерегулирование») или недостаточного («недорегулирование») управляющего воздействия. В соответствии с этим у больных с нарушением механики дыхания часто наблюдается небольшая гипервентиляция, приводящая к снижению альвеолярного и артериального PCO_2.

Подобное несовершенство регуляции проявляется вскоре после удаления легкого; когда больной начинает ходить, возникает выраженная гипоксемия. Это происходит потому, что дыхательный центр в соответствии со сложившимся до операции стереотипом посылает к дыхательной мускулатуре в определенной степени усиленную импульсацию. Однако в новой ситуации, при измененном исполнительном аппарате (одно легкое вместо двух) вентиляционный ответ оказывается недостаточным, несоответствующим метаболической потребности. После нескольких дней тренировки дыхательный центр начинает посылать адекватную новой ситуации импульсацию, обеспечивающую достаточное увеличение минутного объема дыхания, и ходьба перестает вызывать изменение газового состава крови.

При хронических бронхитах и эмфиземе легкие вентилируются повышенным дыхательным объемом воздуха, что позволяет вовлекать в дыхание спавшиеся бронхи и служит важным компенсаторным механизмом снижения альвеолярной гиповентиляции. При рестриктивном типе легочной недостаточности, как правило, снижены величины жизненной емкости легких, дыхательного объема, функциональной остаточной емкости и общей емкости легких (рис. 9.5). Это наблюдается при легочном фиброзе и хронических бронхи-

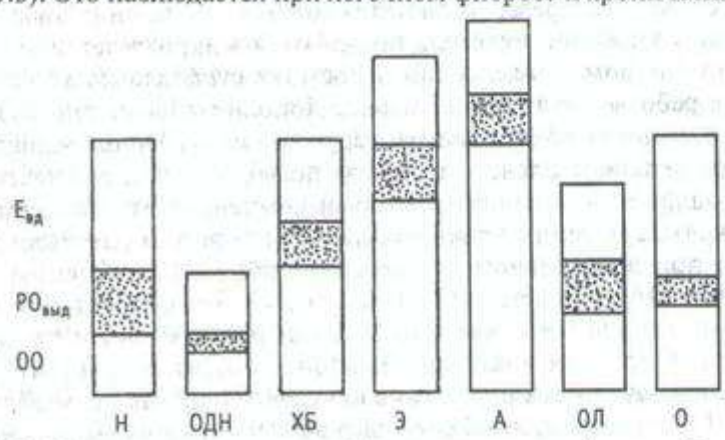


Рис. 9.5. Нарушение легочных объемов и емкостей при обструктивном типе дыхательной недостаточности (ОДН), хроническом бронхите (ХБ), эмзифеме (Э), астме (А), отеке легких (ОЛ), ожирении (О) относительно нормы (Н). $E_{вд}$ — емкость вдоха, $РО_{выд}$ — резервный объем выдоха, ОО — остаточный объем.

тах, при которых резко ограничиваются компенсаторные резервы системы дыхания. Аналогичное снижение компенсаторных возможностей внешнего дыхания имеет место при заболеваниях скелета грудной клетки и ее нервно-мышечного аппарата (сколиоз, анкилозирующий спондилоартрит, торакопластика, полиомиелит, полирадикулоневрит, грыжи брюшной стенки, грыжи и паралич диафрагмы, ожирение, плеврит, пневмоторакс, гематоторакс), а также при некоторых типах внутрилегочных поражений (фиброз, саркоидоз, пневмокониоз, а также хирургические резекции отделов легких).

Типичным проявлением компенсаторных механизмов функции дыхания при рестриктивных типах альвеолярной гиповентиляции является частое и поверхностное дыхание. В механизме его возникновения ведущую роль играют рефлекторные реакции. Например, при легочной гипертензии раздражаются юкстакапиллярные или J-рецепторы легких, которые рефлекторно при участии блуждающего нерва и бульбарного дыхательного центра вызывают поверхностное тахипноэ. Раздражение ирритантных рецепторов слизистых оболочек бронхиол, а также рецепторов плевры, например, при плевральном выпоте, рефлекторно вызывает поверхностное гиперпноэ, а также рефлекторно усиливает бронхоконстрикцию и секрецию слизи.

Роль сурфактанта в компенсации нарушений функции внешнего дыхания. Нарушения функции внешнего дыхания, которые вызывают альвеолярную гиповентиляцию, редко приводят к развитию ателектаза в различных участках легких. Это связано со значительными компенсаторными возможностями системы сурфактанта легких. Сурфактант поддерживает водную среду на поверхности эпителиоцитов и уменьшает поверхностное натяжение на границе газ/жидкость в альвеолах, что препятствует их спадению и развитию ателектазов легких. Кроме того, сурфактант ограничивает транссудацию жидкости из плазмы легочных капилляров на поверхность альвеол. При патологии может возникнуть дефицит секреции сурфактанта или его инактивация. Сурфактант инактивируется при аспирации жидкости или при транссудации жидкости на поверхность альвеол. Дефицит сурфактанта резко ухудшает компенсаторные резервы системы внешнего дыхания: повышается поверхностное натяжение альвеол, появляются микроателектазы. Наиболее важным механизмом компенсации недостатка сурфактанта легких является увеличение работы дыхательных мышц. Дополнительные энергозатраты на сокращение мышц вдоха (диафрагма, наружные межреберные мышцы, а также мускулатура верхнего плечевого пояса) позволяют поддерживать тот уровень альвеолярной вентиляции, который компенсирует гипоксемию. В тяжелых случаях нарушения функции сурфактанта легких развивается их отек. Например, при дыхательном дистресс-синдроме новорожденных (болезнь гиалиновых мембран) настолько нарушается синтез сурфактанта, что неэффективными становятся сокращения дыхательных мышц и легкие полностью не вентилируются воздухом. Дефицит синтеза сурфактанта вызывает табачный дым, этиловый спирт, кислород под повышенным давлением, в частности, ГБО-терапия, ионизирующая радиация, вирусные инфекции легких, нарушения легочной микроциркуляции.

При альвеолярной гиповентиляции возникают явления острого или хронического дыхательного ацидоза. Состояние острой альвеолярной гиповентиляции возникает при *острой дыхательной недостаточности*, под которой понимают состояние организма, когда легкие не обеспечивают газообмена.

Содержание O_2 в артериальной крови зависит от парциального давления O_2 во вдыхаемом воздухе. Этот механизм развития гипоксемии чаще всего встречается у жителей равнин, прибывающих в условия высокогорья. При этом содержание O_2 снижается пропорционально атмосферному давлению, вызывая снижение оксигенации крови и недостаточное снабжение организма кислородом.

Альвеолярная гиповентиляция вызывает уменьшение содержания в альвеолярном воздухе O_2 (PO_2) и увеличение содержания CO_2 (PCO_2). Снижение содержания O_2 в альвеолярном воздухе приводит к уменьшению диффузии O_2 из воздуха альвеол в кровь, что вызывает гипоксемию. В норме гипоксемия и гиперкапния как естественные регуляторы дыхания вызывают через периферические и центральные хеморецепторы увеличение частоты или глубины дыхания. Эта реакция дыхания может полностью компенсировать сдвиги PaO_2 и $PaCO_2$. С другой стороны, альвеолярная гиповентиляция может быть причиной хронической гипоксемии у больных с обструктивно-рестриктивными поражениями легких.

Острая форма дыхательной недостаточности может возникнуть при перекрытии дыхательных путей в результате попадания жидкости или инородных тел в легкие. Предрасполагающими факторами являются применение седативных средств, анестезия, мозговые нарушения, тяжелые формы миастении (нервно-мышечные нарушения), невралгия. Наиболее часто аспирация жидкости или инородных тел происходит в правое легкое, поскольку правый бронх имеет более прямой ствол. Аспирация пищи, жидкости с pH менее 2,5 или рвотных масс, содержащих соляную кислоту, вызывает серьезные нарушения легочной механики в результате воспаления бронхов, коллапса, развития локальной пневмонии. Компенсация дыхательной недостаточности возможна за счет использования чистого кислорода и искусственной вентиляции легких с положительным, конечно, экспираторным давлением.

В механизмах компенсации острой альвеолярной гиповентиляции, тем не менее, основную роль выполняют физиологические реакции, направленные на снижение накопления CO_2 (гиперкапния) в крови. Гиперкапния довольно эффективно компенсируется бикарбонатной буферной системой плазмы крови и гемоглобином эритроцитов. В тканях организма механизм компенсации накопления CO_2 осуществляется следующим образом: 1) CO_2 поступает в эритроциты, где при участии гемоглобина образуются карбаминовые соединения; 2) CO_2 поступает в эритроциты, где образуются ионы HCO_3^- и происходит обмен этих ионов на ионы Cl^- плазмы крови; 3) CO_2 частично связывается с протеинами плазмы крови; 4) CO_2 частично метаболизируется клетками во внеклеточный лактат. Наконец, H^+-ионы внеклеточной жидкости обмениваются на внутриклеточные ионы Na^+ и K^+ (почти 50%), в результате возникает клеточный ацидоз.

При длительной альвеолярной гиповентиляции *(хроническая дыхательная недостаточность)* дыхательный ацидоз компенсируется другими механизмами: 1) увеличивается выведение H^+ через стенку почечных канальцев в виде NH_4; 2) в проксимальном отделе нефронов усиливается реабсорбция ионов Na^+ и секреция ионов H^+. Секреция ионов H^+ усиливает реабсорбцию ионов HCO_3^- в канальцах почек, в результате концентрация HCO_3^- возрастает и pH поддерживается на нормальном уровне.

Если острая форма альвеолярной гиповентиляции пролонгируется, то примерно через сутки исчезают явления клеточного ацидоза, а дыхательный ацидоз становится компенсированным.

В механизме развития альвеолярной гиповентиляции может участвовать ряд *внелегочных факторов* нарушения функции дыхания. К таким факторам относят: пневмоторакс, выпоты в плевральную полость, ограничения подвижности ребер, сдавление грудной клетки при катастрофах, автомобильных и производственных авариях.

Пневмоторакс — это попадание газа или воздуха в плевральную полость в результате нарушения целостности висцеральной или париентальной плевры. Различают *открытый и клапанный пневмоторакс*, причинами которых могут быть травма грудной клетки, перелом ребер, искусственная вентиляция легких под чрезмерным положительным давлением. При открытом пневмотораксе давление воздуха в плевральной полости равно атмосферному давлению. В этих условиях правое или левое легкое, если повреждение грудной клетки одностороннее, находятся в спавшемся состоянии, и дыхание невозможно. При клапанном пневмотораксе во время вдоха создается однонаправленный ток воздуха в сторону плевральной полости. При этом в плевральной полости постепенно повышается давление воздуха, которое вызывает компрессионный ателектаз легкого, сдавление и смещение сердца и крупных сосудов в грудной клетке. Пневмоторакс, особенно открытый, приводит к выраженной гипоксемии, гипотензии, вплоть до шока и выраженной брадикардии. В этих условиях основным компенсаторным механизмом, с помощью которого организм поддерживает свою жизнедеятельность до оказания медицинской помощи, является выраженное диспноэ в виде частого и глубокого дыхания, сочетающегося с субъективным чувством удушья. Диспноэ возникает в результате чрезмерной стимуляции дыхательного центра продолговатого мозга импульсами от периферических хеморецепторов, которые возбуждаются в ответ на недостаток O_2 в крови.

Плевральный выпот (гидроторакс) представляет собой появление жидкости в плевральной полости. В плевральной полости жидкость может накапливаться в результате нарушения соотношения процессов фильтрации и реабсорбции соответственно париетальным и висцеральным листками плевры. Реже жидкость попадает в плевральную полость из вскрывшегося абсцесса или других повреждений легких, которые открываются в плевральную полость. Плевральный выпот может поступать в плевральную полость трансудативно (нарушение проницаемости капилляров плевры в результате изменения онкотического давления плазмы крови) и эксудативно (повышение проницаемости капилляров плевры при ее воспалении). При повреждении кровеносных сосудов может возникнуть гемоторакс. Жидкость в плевральной полости, также как и пневмоторакс, вызывает компрессорный ателектаз легкого и, как следствие уменьшение растяжимости легкого. Одновременно происходит смещение органов средостения. Недостаточные экскурсии легких при явлениях гидроторакса приводят к снижению альвеолярной вентиляции и, как следствие, — к гипоксемии. В этих условиях основным компенсаторным механизмом, препятствующим развитию выраженной гипоксемии, является усиление дыхания за счет рефлекторных механизмов стимуляции дыхательного центра периферическими хеморецепторами.

Механизмы развития *альвеолярной гипервентиляции и компенсации* возникающих при этом сдвигов газового гомеостаза внутренней среды организма имеют следующие особенности. Альвеолярная гипервентиляция всегда превышает метаболические запросы организма в кислороде и поддерживает ниже нормы содержание углекислого газа во внутренней среде организма. Различают две формы альвеолярной гипервентиляции: активную и пассивную.

Пассивная форма альвеолярной гипервентиляции возникает при чрезмерной искусственной вентиляции легких у пациентов (во время операции, в послеоперационном периоде, управляемое дыхание при параличе дыхательных мышц или при повреждении шейного отдела спинного мозга выше диафрагмального нерва).

Активная форма альвеолярной гипервентиляции возникает при чрезмерной активации дыхательного центра афферентной импульсацией. Афферентную сигнализацию к дыхательному центру могут усиливать следующие факторы: 1) психогенные состояния человека (истерия и др.); 2) поражение или активация структур головного мозга (например, термическое полипноэ); 3) раздражение многочисленных рецепторов различных сенсорных систем организма (травмы, боль и др.).

Нарушения внешнего дыхания, которые сопровождаются альвеолярной гипервентиляцией, первоначально не связаны с изменением химизма крови. Напротив, сама альвеолярная гипервентиляция приводит к сдвигам в газовом составе крови. Так, из легких начинает выводиться CO_2 в большем количестве, чем он образуется в ходе метаболизма. Это приводит к понижению содержания CO_2 в альвеолярном воздухе, возникновению гипокапнии ($PaCO_2$ менее 36 мм рт. ст.) и, как следствие, к дыхательному алкалозу.

У нормальных субъектов дыхательный алкалоз отмечается в условиях высокогорья, при чрезмерной искусственной или произвольной вентиляции легких. Снижение $PaCO_2$ вызывает уменьшение содержания в крови HCO_3^- (примерно на 1 ммоль/л HCO_3^- при снижении $PaCO_2$ на 10 мм рт. ст.). В целом это повышает pH крови. Снижение $PaCO_2$ компенсируется уменьшением секреции H^+ в канальцах почек и увеличением выведения HCO_3^- с мочой.

При выраженном дыхательном алкалозе (pH выше 7,6) в эритроцитах активируется гликолитический фермент фосфофруктокиназа, вызывающая продукцию молочной кислоты. Этот механизм играет основную роль в компенсации выраженного алкалоза. Кроме того, в дистальных отделах канальцев почек снижается реабсорбция ионов H^+, что также способствует задержке ионов H^+ в плазме крови. Дыхательный алкалоз, возникающий при альвеолярной гипервентиляции, сдвигает влево кривую диссоциации оксигемоглобина, повышая сродство гемоглобина к кислороду. В результате затрудняется отдача кислорода тканям. Гипокапния повышает возбудимость коры головного мозга человека; гипокапния, возникающая при произвольной гипервентиляции, повышает активность очагов эпилепсии переднего мозга. Кроме того, во время респираторного алкалоза имеют место явления парестезии в различных отделах туловища и конечностей, а при выраженной гипокапнии может возникнуть наркотический эффект CO_2 вплоть до потери сознания. Гипокапния вызывает также вазоконстрикцию сосудов головного мозга и, снижая активность центральных хеморецепторов, угнетает ритмическую деятельность нейронов дыхательного центра.

9.2. Нарушения газообмена в легких

Обмен газов (O_2 и CO_2) в легких осуществляется путем диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану. Этот процесс зависит от альвеолярной вентиляции, диффузии газов через легочную паренхиму и плазму капилляров, от химической реакции газов с различными компонентами крови, от состояния кровотока в капиллярах легких.

Структурно-функциональная организация легких создает благоприятные условия для газообмена: респираторная зона каждого легкого содержит порядка 300 млн. альвеол, площадь альвеолярно-капиллярной мембраны составляет от 40 до 140 м², а ее толщина равна 0,3–1,2 мкм.

Диффузионная способность легких для кислорода и углекислого газа — это объем газа, переносимого через мембрану аэрогематического барьера в минуту при градиенте давления газа, равного 1 мм рт. ст. (0,133 кПа). Согласно закону Фика, диффузионная способность легких пропорциональна градиенту концентрации газов (O_2 и CO_2), площади аэрогематического барьера, коэффициенту растворимости газа (O_2 и CO_2) в альвеолярно-капиллярной мембране и обратнопропорциональна толщине мембраны аэрогематического барьера.

Основу аэрогематического барьера составляет эпителий альвеол, эндотелий капилляров, которые лежат на собственной базальной мембране, между которыми находится интерстиций.

На сопротивление диффузии газов в легких влияют толщина альвеолярно-капиллярной мембраны и внутрикапиллярные факторы. Толщина аэрогематического барьера варьирует при изменении размеров клеток эпителия альвеол и клеток эндотелия капилляров, а при патологических состояниях — за счет изменения толщины отдельных слоев капиллярно-альвеолярной мембраны. Диффузия газов может ухудшаться при увеличении отечности интерстиция легочной паренхимы, а также при увеличении слоя жидкости на поверхности альвеол. Например, при диффузном фиброзирующем альвеолите (синдром Хамана-Рича) альвеолярно-капиллярная мембрана утолщается за счет увеличения коллагена в интерстициальном пространстве. Толщина альвеолярно-капиллярной мембраны увеличивается при пневмокониозах, которые развиваются при длительном воздействии пыли на легочную ткань. При пневмокониозах (силикоз, асбестоз, бериллиоз) резко снижается диффузионная способность легких. Диффузионная способность легких будет снижаться также при уменьшении площади альвеолярно-капиллярной мембраны и количества функционирующих капилляров.

Нарушение диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану легких возникает при утолщении аэрогематического барьера или при уменьшении общей площади газообмена. Увеличение толщины альвеолярно-капиллярной мембраны (интерстициальный отек, фиброз) увеличивает время, необходимое для диффузии O_2 через аэрогематический барьер. В результате, PaO_2 не уравновешивается с напряжением O_2 во фракции крови, перфузирующей капилляры.

Повреждение альвеол, которое наблюдается, например, при эмфиземе, уменьшает поверхность диффузии. Однако нарушение диффузии редко является единственной причиной гипоксемии, также как и гиперкапнии. Это

связано с тем, что CO_2 более легко, чем O_2, преодолевает аэрогематический барьер.

Отек легких — это выход воды в легкие. В зависимости от действия повреждающих факторов, вода может поступать только в интерстициальное пространство легких (интерстициальный отек) либо выходит через альвеолярно-капиллярную мембрану в альвеолы легких. В обоих случаях нарушается газообмен в легких и развивается гипоксемия.

В норме легкие содержат мало воды. Постоянство водного обмена в легких регулируется функцией лимфатической системы, капиллярного онкотического давления и капиллярной проницаемостью. Сурфактант легких ограничивает проницаемость воды в альвеолы. Однако к отеку легких предрасполагают такие факторы, как нарушение сердечной деятельности, дыхательный дистресс-синдром взрослых, вдыхание токсических газов.

Существуют два механизма развития отека легких. Во-первых, может *повреждаться стенка альвеол* (вирусная инфекция или действие токсических газов). В этом случае отек развивается без изменений давления в капиллярах легких и характеризуется прямым выходом плазмы крови, богатой белками, особенно, фибрином, в альвеолы. В остром периоде указанная форма отека вызывает тяжелые нарушения внешнего дыхания, которое требует экстренных медицинских мероприятий. В последующем фибрин, попавший на поверхность альвеол, может участвовать в развитии фиброза легких.

Во-вторых, может развиваться гемодинамический отек легких в результате: 1) нарушения функции левого желудочка; 2) резкого увеличения гидростатического давления в капиллярах легких; 3) понижения коллоидно-осмотического давления плазмы крови; 4) понижения давления интерстициальной жидкости.

При этом типе легочного отека не нарушается структура альвеолярно-капиллярной мембраны. Жидкость, фильтрующаяся в интерстиций легких, бедна протеинами. В начальной стадии легочного отека избыток воды из интерстициального пространства дренируется в лимфатические сосуды и выводится из легких. Вода в избытке поступает в интерстиций легких, если гидростатическое давление в капиллярах легких превышает онкотическое давление плазмы крови, удерживающее воду в капиллярах. Интерстициальный отек легких нарушает диффузию газов через аэрогематический барьер. Интерстициальный легочный отек вызывает явление диспноэ, гипоксемию и увеличение работы дыхания. При интерстициальном легочном отеке жидкость накапливается в перибронховаскулярном пространстве, вызывая сдавление мелких дыхательных путей. В результате увеличивается сопротивление в периферических дыхательных путях. Например, при недостаточности правого желудочка, поражениях почек и гипопротеинемии, вызванной циррозами печени, общая емкость легких может снижаться на 50–65%, а функциональная остаточная емкость в нижних или базальных отделах легких уменьшается почти на 80%. Подобные изменения внешнего дыхания являются причинами развития гипоксемии.

При повреждении интерстициальных структур, как правило, уменьшается количество альвеол в легких и количество перфузируемых капилляров. Описанные процессы развиваются в норме и в старческом возрасте.

9.3. Нарушения перфузии легких и механизмы их компенсации

Нарушение кровообращения в легких является фактором, вызывающим расстройство газообмена в легких. Основными факторами, влияющими на соотношения альвеолярной вентиляции и сердечного выброса, являются; ОЦК; работа сердца; внутрилегочное давление; гравитация.

Влияние дыхания на легочное кровообращение. Во время вдоха снижается внутригрудное давление и увеличивается давление в брюшной полости. В этих условиях понижается системное АД и повышается венозное давление в крупных венах туловища, что увеличивает венозный возврат крови к сердцу. Рост венозного возврата к сердцу увеличивает по механизму гетерометрической регуляции силу сердечных сокращений, в результате повышается давление в легочной артерии. При форсированном вдохе в условиях перекрытия верхних дыхательных путей (инородное тело, произвольное закрытие голосовой щели) происходит выраженное падение внутригрудного давления и одновременно увеличивается внутриабдоминальное давление. В этих условиях мгновенно падает давление во внутригрудных сосудах и повышается венозный возврат к сердцу по крупным венам брюшной полости. Увеличение объема притекающей к сердцу крови раздражает барорецепторы, залегающие в стенках устьев полых вен и, особенно, правого предсердия, что рефлекторно увеличивает работу сердца преимущественно за счет увеличения частоты сердечных сокращений (рефлекс Бейнбриджа). Одновременно в легочной ткани могут возникать явления интерстициального отека, которые ухудшают диффузию газов через аэрогематический барьер.

Во время приступа астмы внутригрудное давление в инспирацию становится резко отрицательным и положительным — в экспирацию в связи с обструкцией дыхательных путей (от −30 до +10 мм рт. ст.). На выдохе возникает чрезмерное сдавление капилляров легких, что создает дополнительные препятствия выбросу крови из правого желудочка в легочный ствол. Это приводит к выраженной артериальной гипертензии легочных сосудов.

Во время пробы Вальсальвы (форсированная экспирация с закрытой глоткой) внутригрудное давление может достигать 40–160 мм рт. ст. Одновременно резко ограничивается венозный возврат к сердцу от головы, а также от конечностей в брюшную полость и далее в грудную полость. В этих условиях снижается сократительная способность миокарда, падает давление во всех внутригрудных сосудах, снижается системное АД, нередко на 80%. Это может серьезно нарушить кровоснабжение головного мозга и вызвать обморок.

Существенные нарушения газообмена в легких возникают при расстройствах легочного кровообращения, что наблюдается, например, при легочной гипо- и гипертензии.

Легочная гипотензия возникает при снижении ОЦК, при шоке, коллапсе. Особенно выраженные нарушения перфузии легких возникают при пороках сердца (например, при тетраде Фалло), когда часть артериальной крови, минуя малый круг кровообращения, поступает в большой круг кровообращения.

Легочная гипертензия может быть пре- и посткапиллярной. *Прекапиллярная форма* легочной гипертензии возникает при сильном рефлекторном спазме артериол (эмоции, стресс, эмболия), а также при их сдавлении объемным процессом легких или при их обтурации. Крупные легочные сосуды (особенно легочная артерия и область ее бифуркации) являются рефлексогенной зоной сосудодвигательного центра. Повышение давления в легочном стволе рефлекторно (рефлекс Парина) снижает системное АД, замедляет ритм сердечных сокращений, усиливает дилатацию сосудов мышц и селезенки. Физиологический смысл этого защитного рефлекса заключается в ограничении притока крови к легким, предупреждающего их отек. При длительной легочной гипертензии проявляются компенсаторные изменения со стороны сердца: повышенное давление в легочном стволе с помощью гомеометрического механизма увеличивает работу правого сердца, что, в конечном счете, вызывает гипертрофию правого желудочка. Для прекапиллярной формы легочной гипертензии характерно повышение соотношения вентиляционно-перфузионных отношений, которое, тем не менее, сопровождается гипоксемией, поскольку в легких имеет место недостаточная перфузия их кровью. Аналогичный механизм лежит в основе возникновения гипоксемии при посткапиллярной форме легочной гипертензии.

Посткапиллярная форма легочной гипертензии развивается при нарушении венозного оттока крови от легких. Ее вызывают различные факторы: застойные явления в легких, сдавление вен спайками или объемными процессами, митральный стеноз, левожелудочковая недостаточность. Нарушение оттока крови по легочным венам повышает давление в легочном стволе, что приводит по механизму ауторегуляции тонуса гладких мышц сосудов к их сужению. В результате к посткапиллярной форме легочной гипертензии присоединяется механизм развития прекапиллярной формы.

Компенсаторные механизмы легочного кровообращения включаются при пониженном содержании O_2 в альвеолярном воздухе, то есть при гипоксии. Эффект гипоксии на гладкие мышцы легочных сосудов потенциируется метаболическим или дыхательным ацидозом, которые сами могут вызвать некоторое сужение легочных сосудов. Легочная гипоксическая вазоконстрикция контрастирует с гипоксической вазодилятацией в других тканях организма. Легочная артериальная гипоксическая вазоконстрикция приводит в соответствие перфузию и вентиляцию в различных регионах легких. Гипоксическая вазоконстрикция является основной причиной высокого сопротивления легочных сосудов, а, следовательно, и легочной артериальной гипертензии, возникающей при хронических легочных заболеваниях. Гипоксическая легочная артериальная гипертензия, как компенсаторная реакция, имеет место у жителей высокогорья. Прессорный эффект гипоксии начинается при PO_2 ниже 70 мм рт. ст. (16% O_2 во вдыхаемом воздухе) и достигает максимума при PO_2 около 35 мм рт. ст. (9% O_2 во вдыхаемом воздухе). Гипоксическая реакция сосудов легких начинается через 1–2 мин. и развивается в течение 5 мин. АД легочных сосудов возрастает на 3–6 мм рт. ст. в зависимости от степени гипоксии, что увеличивает сопротивление току крови в легочных сосудов на 30–60%. Основными причинами подобной реакции легочных сосудов на дефицит O_2 во вдыхаемом воздухе являются: прямое действие гипоксии на гладкие мышцы стенки сосудов; реф-

лекторная вазоконстрикция (по типу аксон-рефлекса), действие вазоактивных веществ (ангиотензин-II, простагландины, кислые продукты типа молочной кислоты; медиаторы — адреналин и норадреналин).

Ацидоз вызывает легочную артериальную вазоконстрикцию, повышая давление на 3–4 мм рт. ст., увеличивая при этом легочное сопротивление сосудов на 50–100% при динамике pH от 7,0 до 7,2. Вазоконстрикторное действие ацидоза (как метаболического, так и дыхательного) примерно в два раза сильнее в условиях гипоксии. С другой стороны, алкалоз блокирует вазоконстрикторный эффект гипоксии на сосуды легких.

Нарушение регуляции дыхания, альвеолярной вентиляции, перфузии легочных капилляров кровью, диффузии газов через аэрогематический барьер, а также нарушение вентиляционно-перфузионных отношений приводят к недостаточному поступлению кислорода в организм человека. Важнейшим показателем недостаточного газообмена в легких является гипоксемия.

В норме альвеолярная вентиляция (V_A) и кровоток в легких (Q) должны соответствовать метаболическим запросам организма в O_2 и выведению CO_2 во внешнюю среду (рис. 9.6). Поэтому между V_A и Q должно существовать

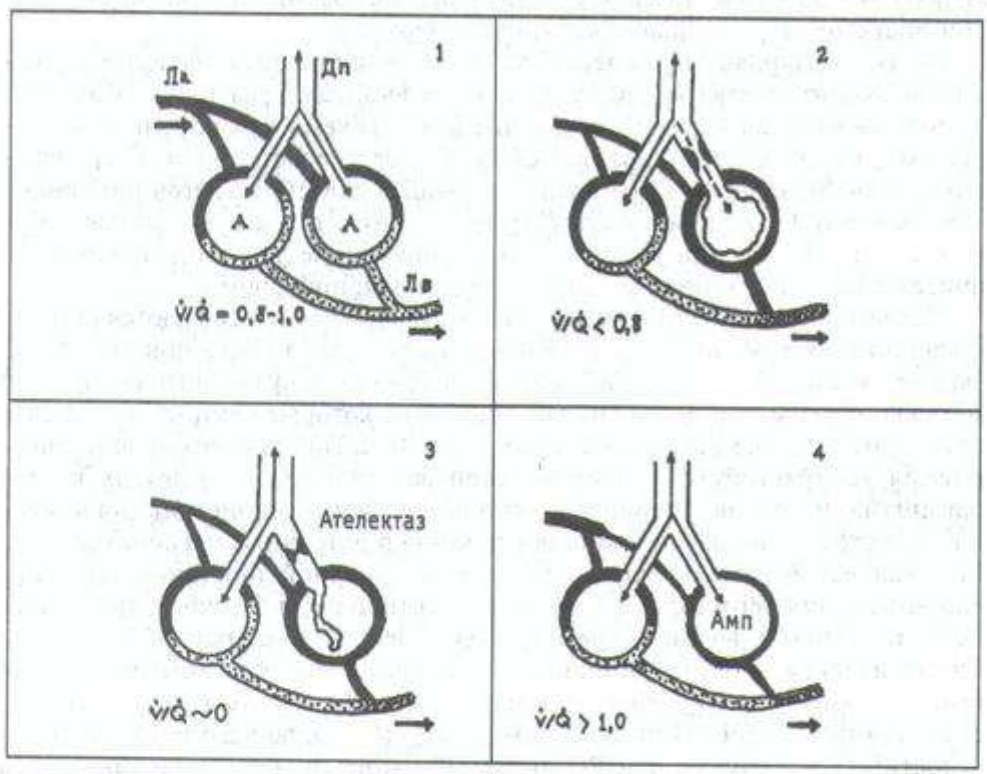


Рис. 9.6. Вентиляционно-перфузионные отношения (V/Q):

1 — в норме: Ла — легочная артерия; Лв — легочная вена; Дп — дыхательные пути; А — альвеолы. 2, 3, 4 — развитие гипоксемии соответственно в результате альвеолярной гиповентиляции, спадении легких и альвеолярном мертвом пространстве (Амп).

определенное соотношение, примерно равное во всех альвеолах легких, то есть все альвеолярно-капиллярные легочные единицы должны равномерно вентилироваться воздухом и перфузироваться кровью. Обычно V_A/Q варьирует от 0,8 до 1,0, поскольку перфузия выше, чем вентиляция у оснований легких. Расчеты показывают, что оптимальный газообмен поддерживается при V_A/Q, начиная с 0,8. Изменение вентиляционно-перфузионных отношений возникает либо в результате нарушения альвеолярной вентиляции ($V_A/Q < 0,8$), либо в результате нарушения перфузии альвеолярных капилляров ($V_A/Q > 1$). Между этими двумя крайними типами изменений вентиляционно-перфузионных отношений, при которых развивается гипоксемия, имеется множество переходных форм нарушения V_A/Q по типу эффекта шунта «справа-налево».

Гипоксемия может возникнуть при неадекватной вентиляции нормально перфузируемых отделов легких (снижение V_A/Q). В этом случае кровь, проходя через капилляры, будет меньше насыщаться кислородом. Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений данного типа возникает при бронхиальной астме в результате бронхоконстрикции, при отеке легких или при пневмонии, когда альвеолы заполняются жидкостью.

Шунтирование крови «справа-налево». В легких всегда имеет место шунтирование крови «справа-налево», когда часть венозной крови малого круга кровообращения, не обогащаясь кислородом в легких, поступает в системное кровообращение. В норме часть венозной крови (примерно 1–2% от СВ) в организме шунтируется в артериальную сеть. В патологии может возникнуть значительное шунтирование крови либо через *внелегочные шунты* (врожденная кардиопатия, стеноз легочных артерий, врожденные артериовенозные фистулы легочных артерий и др.), либо через *внутрилегочные шунты* (рис. 9.6, фрагмент 3), которые начинают функционировать при ателектазе легких, остром отеке или остром воспалении легких. Во всех случаях выраженные нарушения вентиляционно-перфузионных отношений происходят, когда кровь перфузирует пораженные отделы легких, которые при этом частично или полностью не вентилируются ($V_A/Q = 0$). При этом венозная кровь проходит через капилляры легких без ее существенной оксигенации. Подобное состояние называют шунтированием венозной крови «справа-налево». В этом случае содержание O_2 и CO_2 в артериальной крови поддерживается на среднем уровне между концентрацией этих газов в альвеолярном воздухе и в венозной крови. Снижение PaO_2 приводит к развитию гипоксемии, а повышение $PaCO_2$ — к развитию гиперкапнии. Процесс выведения CO_2 из крови в альвеолярный воздух — процесс менее лимитированный различными факторами, чем оксигенация крови. Это связано с тем, что CO_2 хорошо растворим в жидкости и биологических мембранах. Поэтому при альвеолярной гиповентиляции в большей степени развивается гипоксемия, чем гиперкапния.

Гипоксемия и гиперкапния рефлекторно вызывают компенсаторную реакцию в виде гипервентиляции, которая не снижает степень гипоксемии. Это связано с тем, что в нормально функционирующих альвеолах кровь попрежнему полностью насыщается кислородом. В отделах легких, имеющих нарушения в респираторной зоне, альвеолярная вентиляция сохраняется на низком уровне. Гипоксемия, вызванная эффектом шунтирования крови в легких по типу «справа-налево», может корригироваться в целом или час-

тично с помощью гипербарической оксигенации. Шунтирование венозной крови «справа-налево» имеет место при дистресс-синдроме взрослых и респираторном дистресс-синдроме новорожденных (болезнь гиалиновых мембран).

Гипоксемия может возникнуть в случае, когда альвеолы вентилируются воздухом, но капилляры этих альвеол не перфузируются кровью (рис. 9.6, фрагмент 4). При этом имеет место высокое значение вентиляционно-перфузионных отношений, однако кислород из альвеолярного воздуха не поступает в кровь. Основной причиной высоких значений V_A/Q является также эмболия легочных сосудов, которая блокирует перфузию легочных капилляров. Отделы легких, в которых вентилируются альвеолы, но не перфузируются капилляры, называются альвеолярным мертвым пространством.

9.4. Нарушения регуляции дыхания и механизмы их компенсации

Расстройство регуляции дыхания чаще всего приводит к снижению эффективности внешнего дыхания с развитием альвеолярной гиповентиляции и гипоксемии. Нарушения регуляции дыхания могут быть связаны с недостаточностью механизмов генерации дыхательного ритма, с понижением чувствительности афферентных механизмов дыхательного центра к гуморальным стимулам, а также с повреждением исполнительных или эфферентных отделов дыхательной системы. Нарушения механизмов *генерации дыхательного ритма* возникают при угнетении нейронов дыхательного центра наркотическими веществами, при гипоксии мозга или при снижении тонуса ретикулярной формации ствола мозга. Реактивность дыхательных нейронов может быть снижена или полностью заблокирована различными факторами, которые способны угнетать активность любого нейрона центральной нервной системы. Такими факторами являются наркоз, фармакологические препараты, гипоксия мозга, объемные патологические процессы ствола мозга.

Наркоз не только снижает функциональную активность центральной нервной системы, но и метаболическое потребление O_2 мозгом примерно наполовину от уровня бодрствующего человека. Угнетение дыхания во время наркоза вызывает понижение напряжения O_2 в артериальной крови. Понижение потребления клетками организма O_2 во время наркоза является защитной реакцией против артериальной гипоксемии. Действие наркотических веществ может вызвать ряд опасных вторичных нарушений таких, как асфиксия, патологические изменения дыхательных путей или расстройства кровообращения (вплоть до шока).

Асфиксия — резкое повышение $PaCO_2$ и понижение PaO_2 в результате снижения эффективности дыхательных движений. Причиной смерти при асфиксии являются гипоксия и ацидоз, возникающие на клеточном уровне в нейронах центральной нервной системы. При асфиксии газообмен в легких можно восстановить искусственной вентиляцией легких.

Апноэ — временное отсутствие дыхания. Различают следующие причины апноэ: 1) снижение потока афферентных сигналов к дыхательному центру от артериальных и центральных хеморецепторов; 2) чрезмерные рефлекторные воздействия с рецепторного аппарата легких на нейроны дыхательного центра; 3) понижение способности нейронов дыхательного центра реагиро-

вать на стимулы (например, при действии транквилизаторов); 4) комбинации указанных факторов.

Резкое понижение афферентной стимуляции нейронов дыхательного центра возникает в результате произвольной гипервентиляции. Чрезмерная гипервентиляция снижает $PaCO_2$, что, в свою очередь, вызывает сдвиг pH внеклеточной жидкости мозга в щелочную сторону. Центральные хеморецепторы продолговатого мозга при повышении pH внеклеточной жидкости мозга снижают свою активность, что затормаживает активность нейронов дыхательного центра. Этот механизм приводит к снижению легочной вентиляции вплоть до апноэ. В норме указанный механизм, вызывая состояние гиповентиляции легких, направлен на восстановление нормального $PaCO_2$ и pH во внеклеточной жидкости мозга. При гипоксической гипоксии (горная и высотная болезнь) этот же механизм, снижая возбудимость нейронов дыхательного центра, усугубляет гипоксическое состояние организма. Различные факторы могут приводить к нарушению регуляции дыхательного центра, вызывая расстройство регуляции дыхательной функции. Такими факторами могут быть: воспалительные заболевания ствола мозга (энцефалиты, арахноидиты), нарушения мозгового кровообращения, дегенеративные изменения стволовых структур (бульбарная форма полиомиелита, сирингомиелобульбия и др.), сдавление ствола мозга (отек, опухоль), интоксикация.

Наконец, гипоксическое состояние мозга вызывает прямое угнетение функции нейронов дыхательного центра, вплоть до прекращения дыхания. Симптомами грубых нарушений функции дыхательного центра являются различные типы периодического дыхания, которые не поддерживают нормальную вентиляцию легких и газообмен. Незрелость периферических и, особенно, центральных хеморецепторов к моменту рождения ребенка может быть причиной *синдрома асфиксии новорожденных*.

Нарушения центральных механизмов регуляции дыхания препятствуют развитию компенсаторных механизмов, устраняющих явления гипоксемии и требуют специальных медицинских мероприятий (например, управляемое дыхание).

Дыхательный центр может перевозбуждаться афферентными сигналами. Подобное состояние нередко возникает при неврозах, стрессорных, в частности, травматических состояниях, при раздражении рецепторов органов брюшной полости в клиническом состоянии «острого живота», при ожоговом поражении кожных покровов, воспалительных заболеваниях легких (крупозная пневмония). При чрезмерном раздражении различных чувствительных рецепторных окончаний афферентные сигналы рефлекторно возбуждают нейроны дыхательного центра, приводя к формированию частого и поверхностного дыхания (тахипноэ). При тахипноэ уменьшается дыхательный объем, величина которого может мало отличаться от величины объема мертвого пространства кондуктивной зоны легких. В результате развивается альвеолярная гиповентиляция, так как при каждом вдохе альвеолы заполняются воздухом, содержащимся преимущественно в мертвом пространстве и состав которого близок по содержанию O_2 и CO_2 к концентрации этих газов в альвеолярном воздухе. Альвеолярная гиповентиляция на фоне указанного типа тахипноэ приводит к умеренной гипоксемии, но мало компенсируется механизмами рефлекторной стимуляции дыхательного центра при участии хеморецепторов.

Рефлекторное угнетение дыхательного ритмогенеза возникает при раздражении химическими веществами (например, пары аммиака) рецепторов слизистой оболочки верхних дыхательных путей, при воздействии на них механическими, термическими факторами, а также во время приступов межреберной невралгии и др. Чрезмерная афферентация, поступающая от рецепторов к нейронам дыхательного центра, рефлекторно тормозит ритмогенез его нейронов, вызывая остановку дыхания на выдохе с развитием явления гипоксемии и гиперкапнии. В подобных рефлекторных реакциях участвуют афферентные волокна тройничного и блуждающего нервов.

Нарушения *эффекторных* звеньев регуляции дыхания (эфферентные пути от дыхательного центра к дыхательным мотонейронам спинного мозга, дыхательные мышцы) также могут вызвать альвеолярную гиповентиляцию. Так, у человека при повреждении спинного мозга непосредственно под С3–С5 (травма ныряльщика), т. е. ниже уровня выхода диафрагмальных нервов, вентиляция легких снижается примерно на 20–30%. Больные с полным повреждением шейного отдела спинного мозга, но с сохраненным диафрагмальным дыханием, произвольно увеличивают максимальную вентиляцию легких на 70–80% относительно здорового человека.

В ряде случаев нарушения *нервно-мышечной* проводимости в периферическом звене двигательной части дыхательной системы ухудшают вентиляцию легких и оксигенацию крови. Например, при миастении резко снижается возбудимость нервно-мышечного аппарата, повышается утомляемость дыхательных мышц и как результат — недостаточность внешнего дыхания, понижение эффективности легочного газообмена. В хирургической практике применение миорелаксантов пролонгированного действия может быть причиной альвеолярной гиповентиляции в послеоперационном периоде. Кроме того, воспалительные заболевания дыхательной мускулатуры, миалгии дыхательных мышц, опухоли и кисты диафрагмы, врожденная или приобретенная атрофия дыхательных мышц также являются причинами альвеолярной гиповентиляции.

Механизм развития альвеолярной гиповентиляции зависит от локализации патологического процесса в дыхательных мышцах, степени нарушения функции той или иной группы дыхательных мышц, а также от дискоординации сокращения мышц вдоха и выдоха. Например, при частичном или полном параличе диафрагмы на вдохе возникает *парадоксальное* движение ее купола, который поднимается в сторону грудной полости. Это ведет к снижению альвеолярной вентиляции, развитию гипоксемии, которая не компенсируется рефлекторным или произвольным усилением внешнего дыхания.

9.5. Диспноэ и патологические типы дыхания

В норме дыхание имеет значительные резервные возможности механизмов, обеспечивающих легочную вентиляцию, газообмен, транспорт газов и регуляцию дыхания. Примерно десятикратное увеличение метаболизма в организме человека гарантируется резервами функции дыхания. Функциональные резервы системы дыхания могут снижаться в результате *острой дыхательной недостаточности* либо в течение многих лет *(хроническая дыхательная недостаточность)*. Как только альвеолярная вентиляция становится

неадекватной метаболическим потребностям организма, возникают изменения газового состава крови.

Диспноэ (одышка) представляет собой субъективное ощущение затрудненного дыхания с более или менее выраженным чувством тревоги. Различают следующие типы диспноэ: 1) тахипноэ или дыхание с большой частотой; 2) гиперпноэ — усиленная вентиляция, которая не связана с какими-либо изменениями содержания газов в крови; 3) произвольная гипервентиляция, которая вызывает снижение $PaCO_2$ и повышение PaO_2; 4) одышка как нормальное физиологическое ощущение, сопровождающее гиперпноэ при мышечной работе.

У здоровых людей диспноэ возникает во время предельной физической нагрузки. Основное отличие между диспноэ и нормальным дыханием заключается в неприятных ощущениях во время усиленного дыхания. Диспноэ вызывают следующие факторы: 1) избыточная афферентная импульсация к нейронам дыхательного центра на фоне нормальной активности периферических и центральных хеморецепторов; 2) химическая стимуляция дыхания в результате чрезмерного возбуждения периферических и центральных хеморецепторов (гипоксия, ацидоз); 3) лихорадка; 4) повышенная реактивность нейронов дыхательного центра, в том числе в результате действия фармакологических препаратов и при эмоциональном возбуждении.

Избыточная афферентация к нейронам дыхательного центра может поступать от рецепторов скелетных мышц во время активных движений. В патологических состояниях (пневмония, астма, эмфизема) нарушается растяжимость легочной ткани и резко снижается раздражение легочных рецепторов растяжения, которые участвуют в регуляции частоты и глубины дыхания у человека при величине дыхательного объема свыше 1 л (рефлекс Геринга-Брейера). Недостаточная афферентация от этих рецепторов может создавать ощущение необходимости глубокого дыхания. Диспноэ возникает при раздражении барорецепторов синокаротидной и аортальной рефлексогенных зон (резкая кровопотеря, шок, коллапс, гипотензивная реакция на введение фармакологических препаратов). Наконец, болевые импульсы, возникающие во время пневмонии, после хирургических операций, ателектазов и эмболии легочных сосудов также вызывают явление диспноэ. Так, при нарушении функции дыхания или при вдыхании раздражающих газов отмечаются кашель и загрудинные боли. Ощущение сдавления в грудной клетке возникает во время приступа астмы, а так же при вдыхании здоровыми людьми аэрозолей, содержащих бронхоконстрикторы, например, гистамин. Подобные ощущения возникают в результате раздражения ирритантных рецепторов слизистых оболочек дыхательных путей и J-рецепторов. От этих рецепторов импульсы передаются в продолговатый мозг по волокнам блуждающего нерва. При локальной анестезии афферентных волокон блуждающего нерва исчезают неприятные субъективные ощущения во время дыхания у больных с астмой. Блокада блуждающего нерва снижает ощущение диспноэ у субъектов с фиброзом легких, легочной эмболией, недостаточностью правого сердца, но не влияют на ощущения диспноэ при хронических бронхитах, эмфиземе или изменении скелета грудной клетки.

При альвеолярной гиповентиляции диспноэ вызывают дыхательный ацидоз и гипоксемия, поскольку вдыхание чистого кислорода устраняет явления диспноэ. Причиной диспноэ может быть ацидемия, вызванная диабетиче-

ским ацидозом, либо возникающая при выраженной тканевой гипоксии. Тканевая гипоксия развивается при низком содержании O_2 в крови, в результате недостаточности микроциркуляции на фоне нормального O_2 в крови, а также при низкой кислородной емкости крови (анемия, отравление угарным газом).

Диспноэ наблюдается на фоне повышенной активности различных центров переднего мозга (например, при неврозах, страхе, боли и др.). При стволовых энцефалитах диспноэ развивается в том случае, если патологическим процессом повреждаются непосредственно нейроны дыхательного центра или другие стволовые структуры (например, ретикулярная формация), в результате повышается возбудимость дыхательного центра. Диспноэ исчезает при устранении причин, его вызывающих.

Под *патологическими типами дыхания* понимают дыхательный паттерн, который может проявляться в виде увеличения частоты (полипноэ или тахипноэ), либо в виде изменения ритма дыхания (периодическое дыхание). Примером *обструктивного типа дыхания* является дыхательный паттерн, возникающий при обструктивных поражениях легких. Этот паттерн имеет низкую частоту, большой дыхательный объем, длительную инспирацию и экспирацию в зависимости от легочной зоны обструкции. Нередко при обструктивном типе дыхания возникают свистящие звуки, особенно во время вдоха. В дыхании участвуют как основные, так и вспомогательные дыхательные мышцы. При рестриктивных поражениях легких возникает *тахипноэ* (небольшой дыхательный объем, повышенная частота дыхательных движений). Причиной полипноэ может быть также боль, возникающая в структурах аппарата дыхания (брюшная стенка, плевра). При гипертермии возрастают глубина и частота дыхания. Однако при повышении температуры центров терморегуляции в большей степени изменяется частота дыхания (в среднем на 1°С — 10 дыхательных движений). Подобные паттерны дыхания направлены либо на компенсацию явлений гипоксемии или гиперкапнии во внутренней среде организма, либо при участии внешнего дыхания компенсаторно снижается степень гипертермии. При патологических типах дыхания, типа периодического дыхания Чейна-Стокса, Биота и Куссмауля, дыхание не обеспечивает газовый гомеостаз организма, который в этих условиях может поддерживаться только с помощью искусственной вентиляции легких.

Искусственная вентиляция легких. Под искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) понимают поддержание газообмена между организмом и внешней средой с помощью принудительной вентиляции легких. Интенсивность ИВЛ зависит от степени оксигенации артериальной крови, а эффективность — от поддержания гемодинамики на уровне, адекватном оксигенации крови, перфузирующей легкие.

При острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности нередко эффективным методом искусственного дыхания является *ручной метод* или метод ритмического надавливания руками на грудную клетку, как правило, в области проекции сердца на переднюю грудную стенку. Кроме ритмических движений воздуха в дыхательных путях, ручной метод стимулирует сердечную деятельность.

В клинической практике применяют *аппаратные методы ИВЛ.* При этом ИВЛ может осуществляться с помощью *герметической* системы «больной —

респиратор» либо с помощью *открытой* системы с использованием струйной высокочастотной ИВЛ. При струйном методе высокочастотной ИВЛ воздух небольшого объема (примерно 30% от величины нормального дыхательного объема) ритмически подается через тонкую канюлю, введенную в интубационную трубку или непосредственно в дыхательные пути. Дыхательные пути остаются открытыми при струйной высокочастотной ИВЛ. Во время подачи порции воздуха в легкие они увеличиваются в объеме, а в паузах — спадаются, благодаря эластической тяге легочной ткани и грудной клетки. Более подробное описание обоснования применения ИВЛ приводится в клинических изданиях.

9.6. Компенсаторные реакции при гипоксии, гиперкапнии и гипероксии

Гипоксия — это недостаток кислорода на уровне тканей. Традиционно гипоксию делят на четыре типа. Это *гипоксическая гипоксия*, при которой снижено PO_2 в артериальной крови; *гемическая гипоксия*, при которой артериальное PO_2 нормально, но уменьшено количество гемоглобина, способного переносить O_2; *циркуляторная (ишемическая) гипоксия*, при которой приток крови к тканям так снижен, что к ним не доставляется необходимое количество кислорода, несмотря на нормальное PaO_2 и концентрацию гемоглобина и, наконец, *гистотоксическая гипоксия*, при которой количество кислорода, доставляемого тканям, адекватно их потребности в нем, но в связи с действием токсических веществ, тканевые клетки не могут использовать поставляющийся им O_2.

Заболевания, которые вызывают гипоксическую гипоксию, развиваются при недостаточности системы газообмена или на фоне недостаточности респираторного насоса. Последнее может быть следствием депрессии дыхательного центра под влиянием веществ типа морфина, утомления дыхательных мышц в условиях повышенной работы дыхания или различных механических причин, как пневмоторакс или закупорка бронхов. Легочная недостаточность возникает, например, когда фиброз легких приводит к вентиляционно-перфузионному дисбалансу или альвеолярно-капиллярному блоку. В связи с гипоксией каротидных хеморецепторных клеток, рефлекторно развивается увеличение вентиляции легких, что следует расценивать как компенсаторно-приспособительную реакцию.

В целом, в ответ на гипоксию имеют место следующие компенсаторно-приспособительные реакции, которые характерны и для реакций на физическую нагрузку. При умеренном кислородном запросе, вызванном легкой физической нагрузкой, увеличение вентиляции происходит в основном за счет углубления дыхания, а при более интенсивной работе к этому механизму добавляется учащение дыхания. Общее количество поступающего в кровь кислорода может достигать уровня 4000 мл/мин. по сравнению с 250 мл/мин. в условиях покоя. Количество углекислоты, выделяющейся из каждой единицы объема протекающей через легкие крови, составляет 8000 мл/мин. против 200 мл/мин. до нагрузки; легочный кровоток также увеличивается.

С повышением мощности мышечной нагрузки в крови, оттекающей от мышц, нарастает содержание молочной кислоты и CO_2. Закисление крови вызывает пропорциональное увеличение вентиляции, поэтому изменения

артериального и альвеолярного PCO_2 относительно невелики. В результате гипервентиляции, вызванной мышечной нагрузкой, нарастает альвеолярное PO_2. При дальнейшем аккумулировании молочной кислоты увеличение вентиляции опережает выработку CO_2, вследствие чего альвеолярное PCO_2 падает, также, как и артериальное PCO_2.

Снижение артериального PCO_2 обеспечивает респираторную компенсацию метаболического ацидоза, вызванного накоплением молочной кислоты. При этом дополнительное увеличение вентиляции обусловлено рефлексом с каротидных телец.

Частота дыхания после нагрузки не достигает исходного уровня до тех пор, пока не компенсирован кислородный долг (разница между общим количеством O_2, требующимся для покрытия всех энергозатрат — кислородным запросом — и того его количества, которое было потреблено во время работы). Период реституции может длиться до 90 мин. Стимулирует дыхание во время реституции повышенная концентрация ионов водорода в артериальной крови, обусловленная молочной ацидемией. В процессе возмещения кислородного долга происходит восполнение запасов оксимиоглобина в работавших мышцах, активизируется ресинтез АТФ и фосфорилкреатина. Молочная кислота выводится из крови: до 80 процентов ее превращается в гликоген, а 20% расщепляется до CO_2 и H_2O.

Состояние гипоксии появляется и при подъеме на высоту. Однако через некоторое время после подъема включается множество компенсаторных механизмов, которые повышают устойчивость к условиям высоты, происходит *акклиматизация*. Акклиматизация к высоте обусловлена действием различных компенсаторных механизмов. Так, вызванный гипервентиляцией респираторный алкалоз сдвигает кривую диссоциации оксигемоглобина влево, облегчает поступление кислорода к тканям. Начальная реакция дыхания при подъеме на высоту относительно небольшая, т. к. алкалоз противодействует стимулирующему влиянию гипоксии. Однако в течение 4-х дней вентиляция легких устойчиво повышается, возможно, в связи с развитием в мозге ацидоза, что вызывает снижение pH, и как следствие этого — повышение реактивности на гипоксию. На 5-й день вентиляторные реакции начинают постепенно уменьшаться. Однако, чтобы у человека, живущего высоко в горах, вентиляция легких вернулась к уровню проживания его в низине, необходимы годы.

К указанным компенсаторным процессам внешнего дыхания присоединяются компенсаторные механизмы со стороны системы крови и кровообращения.

Примером *гемической гипоксии* может служить состояние, возникающее в результате отравления угарным газом.

Гипоксия, возникающая вследствие замедления циркуляции, наиболее актуальна при шоке для таких органов, как сердце и почки. Печень и, возможно, мозг повреждаются гипоксией при застойной сердечной недостаточности. Приток крови к легким в норме весьма велик, и для возникновения в них значительного повреждения необходима длительная гипотензия, особенно в тех областях легких, которые расположены выше сердца. В таких зонах со сниженной перфузией неизбежно уменьшается выработка сурфактанта, и внутри альвеол повышается поверхностное натяжение.

Гистотоксическая гипоксия может быть следствием замедления процессов оксигенации тканей. Чаще всего она есть результат отравления цианидами, которые подавляют цитохромоксидазу и, возможно, другие ферменты.

Компенсация гиперкапнии. Задержка CO_2 в организме характеризуется симптомами депрессии центральной нервной системы, а в тяжелых случаях — комой с угнетением дыхания. При устойчивом дыхательном ацидозе наступает компенсаторная задержка HCO_3^- в почках. При этом PCO_2 в клетках почечных канальцев увеличивается, и они выделяют большее количество водородных ионов, то есть моча становится более кислой. Ионы водорода при этом выводятся в виде $H_2PO_4^-$ или NH_4^+, а ионы HCO_3^- реадсорбируются. В результате отношение HCO_3^-/PCO_2 возвращается к нормальному уровню. Подобное состояние называется компенсированным дыхательным ацидозом.

Почки лишь в редких случаях способны полностью компенсировать ацидоз. Респираторный ацидоз обусловлен значительным повышением уровня CO_2 в крови, и это происходит не только в связи с выраженной гиповентиляцией легких, но также парезом кишечника и высоким стоянием диафрагмы, применением релаксантов, при гипербарической оксигенации. К тому же ацидозу также приводят артерио-венозные шунты легких.

Различают: а) *декомпенсированный дыхательный ацидоз* (pH ниже 7,35; буферные основания плазмы в пределах нормы +2,3 ммоль/л; PCO_2 — выше 44 мм рт. ст.); б) *частично компенсированный ацидоз* (pH ниже 7,35; буферные основания выше +2,3 ммоль/л; PCO_2 выше 44 мм рт. ст.); в) *полностью компенсированный ацидоз* (pH = 7,35–7,45, норма; буферные основания выше +2,3 ммоль/л; PCO_2 выше 44 мм рт. ст.).

Компенсирующие лечебные мероприятия должна быть направлены на улучшение легочной вентиляции, в том числе использование бронходилататоров, искусственной вентиляции легких, стимуляции дыхания.

При асфиксии, вызванной закупоркой дыхательных путей, острая гиперкапния и гипоксия развиваются одновременно. При этом усиливается дыхание, резко нарастают АД и частота сердцебиений, а pH крови падает. Кроме того, активируется секреция катехоламинов. Впоследствии респираторные усилия ослабевают, а потом и вовсе прекращаются, величина АД падает, и сердечный ритм замедляется. На этой стадии использование искусственного дыхания может быть эффективным. Комбинация гипоксического повреждения миокарда с высоким уровнем циркулирующих катехоламинов нередко приводит к фибрилляции желудочков.

Компенсация гипероксии. Влияние кислорода на дыхательный центр проявляется в его торможении, что приводит к урежению дыхания и апноэ. В основе такого торможения лежит рефлекторный синокаротидный механизм, поскольку после денервации синокаротидных зон дыхание в условиях гипербарической оксигенации не изменяется. Уменьшается и частота сердечных сокращений (вагусная брадикардия); величина ОПСС повышается. В итоге, снижается МОК. Под влиянием длительной гипероксии в легких образуются ателектазы и уменьшается диффузионная способность легких.

Применение газовой смеси, обогащенной кислородом, сильно ограничено при гемической, застойной и гистотоксической гипоксии, так как при этом увеличивается только физически растворенный кислород, что может недостаточно компенсировать отклоненную функцию. Указанное справед-

ливо и для гипоксической гипоксии, когда она является следствием шунтирования неоксигенированной венозной крови, прошедшей легкие. Однако при других формах гипоксической гипоксии применение кислорода целесообразно. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что у пациентов с тяжелой легочной недостаточностью уровень CO_2 в крови может быть настолько велик, что скорее подавляет, чем активирует дыхание. У некоторых из таких пациентов дыхание поддерживается только за счет влияний с синокаротидных и аортальных хеморецепторов на дыхательный центр. Если указанные источники активизации дыхательного центра снимаются вдыханием кислорода, дыхание может вообще остановиться.

Кислород совершенно необходим организму, но и в то же время может быть токсичным (при продолжительном его вдыхании в высокой концентрации). Токсичность кислорода является следствием ряда причин: образования супероксидного аниона O_2^- и H_2O_2, инактивации некоторых ферментов, в частности, дегидрогеназ. Дыхание чистым кислородом приводит к повреждению легких — снижается выработка сурфактанта, отмечается отечность воздухоносных путей, у некоторых детей первого года жизни лечение кислородом приводит к развитию синдрома респираторного дистресса (бронхиопульмональной дисплазии). У маленьких детей под влиянием кислорода могут возникнуть и серьезные дефекты зрения. Это происходит по следующей причине. Рецепторы сетчатки при своем созревании требуют значительного количества кислорода, что обязательно сопровождается васкуляризацией ретины. Лечение кислородом до созревания фоторецепторов полностью обеспечивает их потребность в кислороде и поэтому наблюдается ослабление развития сосудистого русла. Эти осложнения могут быть предупреждены и смягчены применением витамина Е, который оказывает антиоксидантный эффект. У недоношенных новорожденных детей может иметь место еще одно нарушение, связанное с дыханием чистым кислородом. Они слепнут в результате ретролентальной фиброплазии, то есть образования фиброзной ткани за хрусталиком. Причина этого — местный спазм сосудов, вызванный высоким PO_2.

Реакция организма на гипокапнию. Гипокапния обычно является результатом гипервентиляции. Во время произвольной гипервентиляции артериальное PCO_2 может снизиться с 40 до 15 мм рт. ст. При гипервентиляции в течение 2–3 минут, а затем прекращении ее и продолжении дыхания в режиме покоя наблюдается период апноэ. Апноэ развивается из-за недостатка CO_2 в крови. При апноэ альвеолярное PO_2 падает, а PCO_2 растет. Дыхание возобновляется в связи с гипоксической стимуляцией каротидных и аортальных хеморецепторов до момента, когда уровень CO_2 возвращается к нормальному. В результате гипокапнии активность системы дыхания, включая дыхательный центр, снижается.

Глава 10

В литературе из
пищеварительной
торных влияний, а
кий удельный вес
но-функциональн
водят к компенсат
органах. Нарушени
никновения компе
рушенных функци

Нарушения фу
многих причин (ч
бом изменении ре
ствия болезнетвор
и питьевой воде;

При частичном
желудочно-кишеч
пищеварительного
этом неизбежно в
делы или органы
цию. Продолжите
структурным изме
цессе.

Компенсаторн
за счет функцион
секреции и мотор

Условно можно
лекторный компо
дуги, замыкающи
трамуральных и и
дочно-кишечного
ты) получают воз
ние интероцептор
ляет собой совок
ринными клетка

* Глава написана пр
ловым.

Глава 10. Механизмы компенсации нарушенных функций системы пищеварения*

В литературе имеется много сведений о механизмах регуляции функций пищеварительной системы в норме и патологии. В общем балансе регуляторных влияний, адресованных исполнительным элементам системы, высокий удельный вес имеют местные нервно-гуморальные влияния. Структурно-функциональные нарушения одного органа системы, как правило, приводят к компенсаторным реакциям или патологическим сдвигам в других ее органах. Нарушение гомеостаза в целостной системе является причиной возникновения компенсаторных реакций, направленных на нормализацию нарушенных функций.

Нарушения функций пищеварительной системы могут быть следствием многих причин (чрезмерного напряжения механизмов регуляции при грубом изменении режима питания, объема и состава принимаемой пищи; действия болезнетворных микробов и их токсинов, ядовитых примесей в пище и питьевой воде; влияния психоэмоционального стресса и т. д.).

При частичном или полном выпадении функции того или иного органа желудочно-кишечного тракта уменьшается необходимый для организма объем пищеварительного гидролиза и всасывания его конечных продуктов. При этом неизбежно возрастает функциональная нагрузка на неизмененные отделы или органы системы, что вызывает их компенсаторную гиперфункцию. Продолжительная гиперфункция последних приводит к долгосрочным структурным изменениям в органах, участвующих в компенсаторном процессе.

Компенсаторные процессы в пищеварительной системе осуществляются за счет функционирования многокомпонентных механизмов регуляции ее секреции и моторики. Схема их механизмов представлена на рис. 10.1.

Условно можно выделить три компонента регуляторных механизмов. Рефлекторный компонент имеет своей анатомической основой рефлекторные дуги, замыкающиеся на трех уровнях — центральной нервной системе, экстрамуральных и интрамуральных ганглиях. Исполнительные клетки желудочно-кишечного тракта (гландулоциты, миоциты и эндокринные элементы) получают возбуждающие или тормозные влияния в ответ на раздражение интероцепторов и экстероцепторов. Гуморальный компонент представляет собой совокупность регуляторных пептидов, вырабатываемых эндокринными клетками пищеварительной системы и поступающих с кровью.

* Глава написана профессором Ц. Г. Масевичем и членом-корр. РАМН А. В. Завьяловым.

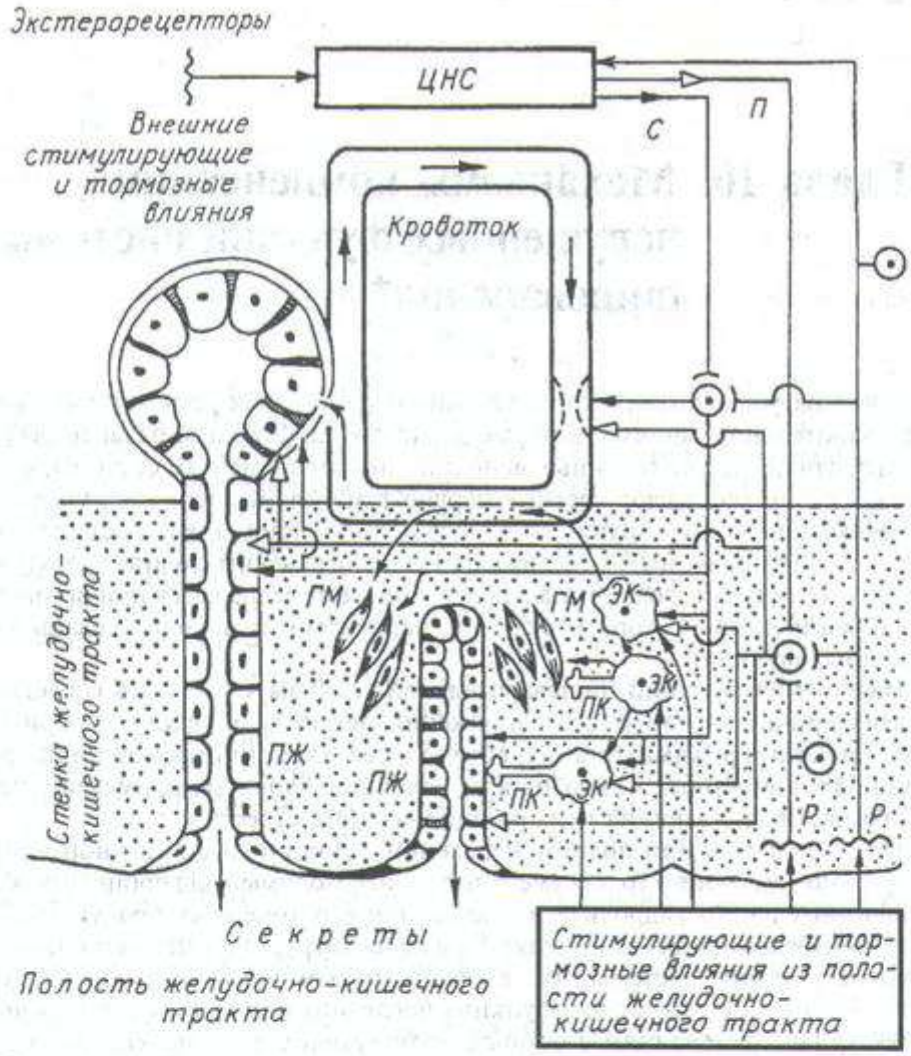
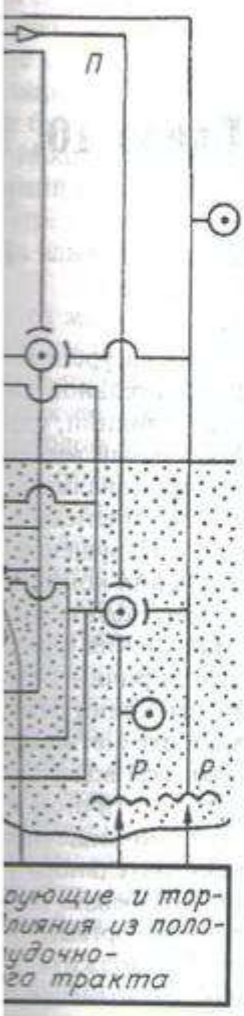


Рис. 10.1. Схема механизмов регуляции функций желудочно-кишечного тракта.

ПЖ — пищеварительные железы, ГМ — гладкие мышцы, ЭК — эндокринные клетки, Р — рецепторы, С и П — аксоны симпатических и парасимпатических преганглионарных нейронов, ПК — паракринные влияния, ЦНС — центральная нервная система.

Объектом их влияния являются исполнительные клетки. Паракринный компонент — те же регуляторные пептиды, которые от эндокринной клетки диффундируют по интерстицию к близкорасположенным исполнительным элементам.

Основную роль в возбуждении адаптивно-компенсаторных механизмов играют химические и физические факторы содержимого желудочно-кишечного тракта. Осуществлению этих адаптивных перестроек в желудочно-кишечном тракте способствует наличие дифференцированной системы вегетативных эфферентов (холинергических, адренергических и пептидергических).



*ующие и тор-
ияния из поло-
удочно-
го тракта*

желудочно-кишечно-

ие мышцы, ЭК — эндо-
ы симпатических и пара-
К — паракринные влия-

. Паракринный ком-
эндокринной клетки
ым исполнительным

аторных механизмов
о желудочно-кишеч-
ек в желудочно-ки-
ной системы-вегета-
и пептидергических).

10.1. Нарушения функций пищевода и механизмы их компенсации

Поскольку давление в желудке всегда выше атмосферного, то при достаточно выраженном снижении тонуса нижнего пищеводного сфинктера возникает *гастроэзофагальный рефлюкс*, т. е. забрасывание содержимого желудка в пищевод. Это может наблюдаться и при существенном повышении внутрижелудочного давления. Последнее происходит при быстрой еде, что способствует поступлению вместе с едой значительного количества воздуха. Кроме того, имеет значение и обильная еда с употреблением жирного мяса, тугоплавких жиров, мучных изделий, острых приправ. При этом происходит замедление эвакуации из желудка, что также способствует повышению внутрижелудочного давления. Частое забрасывание желудочного содержимого в пищевод, особенно вне периодов пищеварения, приводит вначале к раздражению его слизистой оболочки, а затем — к развитию воспалительного процесса. Чем сильнее выражен гастроэзофагальный рефлюкс, тем значительнее повреждение слизистой оболочки пищевода, что обусловлено также составом желудочного содержимого, поступающего в пищевод, и временем его воздействия на слизистую оболочку. Следует, однако, учесть, что пищевод непрерывно подвергается очищению (клиренс пищевода), в основном, за счет глотания слюны (обладающей нейтральной реакцией и содержащей слизь), приема пищи и жидкости. В норме это очищение пищевода достаточно, чтобы нейтрализовать единичные и кратковременные забросы в пищевод кислого желудочного содержимого. Если такие забросы длятся не более одного часа в сутки и создают в пищеводе концентрацию водородных ионов, соответствующую pH ниже четырех, то повреждения слизистой пищевода не возникает.

Воспаление слизистой оболочки пищевода чаще всего имеет место при рефлюксе в пищевод кислого желудочного содержимого («кислый» гастроэзофагальный рефлюкс). В связи с этим одним из наиболее важных факторов компенсации «кислого» гастроэзофагального рефлюкса является нейтрализация в пищеводе заброшенного содержимого из желудка. У человека может быть и другой механизм повреждения слизистой оболочки пищевода. В его основе лежит «щелочный» гастроэзофагальный (точнее дуоденогастроэзофагальный) рефлюкс. Он возможен при резком снижении секреторной функции желудка и выраженном дуоденогастральном рефлюксе. При забрасывании в пищевод «щелочного» желудочного содержимого агрессивными по отношению к слизистой оболочке пищевода являются желчные кислоты, а также протеазы поджелудочной железы. Более 5% людей, которые были подвергнуты по различным поводам резекции желудка, имеют такой «щелочный» дуоденогастроэзофагальный рефлюкс.

Гастроэзофагальный рефлюкс может длительно существовать без субъективных проявлений и определяться только с помощью специальных методов исследования (эндоскопии, рентгеноскопии). Основным проявлением недостаточности кардиального отдела пищевода является изжога. Ощущение жжения начинается в области мечевидного отростка за грудиной и распространяется вверх. Изжога редко возникает натощак, чаще всего через 1–2 часа после еды (обильной, острой пищи в сочетании с алкоголем), может провоцироваться горизонтальным положением, наклоном вперед и со-

четаться с «кислой» отрыжкой. Изжога обусловлена раздражением нервных окончаний, но не здоровой, а уже предварительно «раздраженной» или воспаленной слизистой оболочки пищевода. Доказательством этому является тот факт, что орошение слизистой оболочки пищевода в течение 30 минут децинормальным раствором соляной кислоты со скоростью 5 мл в минуту у здоровых людей не вызывает неприятных ощущений, а при воспаленной или раздраженной слизистой оболочке пищевода при этих же условиях возникает чувство изжоги, давления или боли за грудиной в области мечевидного отростка. Поскольку нижняя часть пищевода обладает более слабой чувствительностью, чем верхняя, то чем выше забрасывается желудочное содержимое в пищевод, тем, при прочих равных условиях, более выражена клиническая симптоматика. Из специальных способов, указывающих на наличие гастроэзофагального рефлюкса, наиболее точным является измерение в нижней части пищевода концентрации водородных ионов. В норме pH в нижней части пищевода не должно быть ниже 4.

При гастроэзофагальном рефлюксе к адаптивно-приспособительным реакциям следует отнести некоторое увеличение секреции слизи железами слизистой оболочки пищевода и нейтрализующее действие слюны (при «кислом» рефлюксе). В жизни современного человека целый ряд причин приводит к условиям, способствующим развитию гастроэзофагального рефлюкса. Это в первую очередь касается режима и характера питания. Имеет также значение прием очень холодной или очень горячей пищи. Здоровый человек без осложнений переносит температуру пищи от 15 до 60 градусов (а напитки — до 8 градусов и ниже). За этими пределами температура может вызывать раздражение слизистой оболочки пищевода. Последнее повышает ее чувствительность к раздражителям, что при наличии гастроэзофагального рефлюкса способствует развитию воспалительной реакции. Подобная ситуация возникает и при условии употребления целого ряда веществ, которые снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера и создают условия для развития длительного гастроэзофагального рефлюкса. К ним относятся крепкий кофе, томатный сок, цитрусовые, тугоплавкие жиры, сало, маргарин, лук, алкоголь, мята, шоколад. Тонус нижнего пищеводного сфинктера снижается и при курении.

Регуляция тонуса нижнего пищеводного сфинктера обладает выраженными резервными возможностями. Так, искусственное повышение внутрижелудочного давления до 280 мм водного столба (в покое давление в нем не превышает 120–140 мм вод. ст.) с помощью введения в желудок воздуха у здоровых людей не приводит к открытию нижнего пищеводного сфинктера и выходу воздуха наружу (отрыжке). С этим можно связать и то обстоятельство, что ряд факторов, которые должны по идее способствовать гастродуоденальному рефлюксу, не всегда увеличивают его длительность и выраженность. К ним, в частности, относится быстрая и обильная еда, вместе с которой заглатывается большое количество воздуха и соответственно повышается внутрижелудочное давление. Отсутствие развития гастроэзофагального рефлюкса даже при наличии соответствующих предрасполагающих моментов к нему можно также объяснить включением регуляторных механизмов при движении пищи по пищеводу во время акта глотания. Сам факт попадания пищи в пищевод рефлекторно вызывает сокращение мышц пищевода, способствуя перистальтическим движениям и прохождению пищевого ком-

ка в дистальном направлении за счет создания высокого давления, что препятствует проникновению содержимого желудка в пищевод.

Если гастроэзофагальный рефлюкс более выражен (и част), чем это имеет место в нормальных условиях, то в его компенсации существенное значение имеет усиление клиренса (очищения) пищевода и в первую очередь за счет слюны. При этом имеет также значение и частая еда, при которой больше отделяется слюны и, кроме того, сама пища и особенно принятая с нею жидкость (оправдан обычай пить во время еды щелочную минеральную воду) также способствует очищению пищевода. Если удается достаточно полно и быстро нейтрализовать содержимое желудка, которое попадает в нижнюю часть пищевода, то патологические изменения в нем не возникают, и наличие гастроэзофагального рефлюкса (до определенных пределов его выраженности) переносятся безболезненно. Об этом свидетельствуют клинические наблюдения, которые показывают наличие выраженного гастроэзофагального рефлюкса без признаков патогистологических изменений в нижней части пищевода и полном отсутствии соответствующей симптоматики.

Одним из компенсаторных механизмов, препятствующих развитию отрицательных влияний (последствий) гастроэзофагального рефлюкса на слизистую оболочку пищевода, является увеличение пролиферации поверхностного многослойного эпителия и эпителия желез пищевода, расположенных в подслизистом слое, особенно в области их выводных протоков. Это способствует более быстрой смене поверхностного эпителия слизистой оболочки пищевода, которая подвергается при гастроэзофагальном рефлюксе вредному воздействию желудочного содержимого. При этом усиливается и секреция железами пищевода слизи, которая нейтрализует содержимое желудка. Указанные компенсаторные механизмы включаются при достаточно длительном раздражении нижней части пищевода желудочным содержимым.

10.2. Нарушения функций желудка и механизмы их компенсации

Функции желудка нарушаются у значительного процента взрослого населения (более 35%), особенно в поздних возрастных группах.

Нарушения секреторной функции желудка могут быть следствием морфологических изменений его слизистой оболочки и сдвигов в регуляции секреторной деятельности. Несмотря на то, что желудок представляет собой единое целое, в функциональном плане его делят на две области: дно и тело, где расположены главные железы и происходит секреция соляной кислоты и пепсинов, и дистальный отдел желудка. Патогистологические изменения могут наблюдаться во всем желудке, только в фундальном его отделе (редко) или только в антральном (часто). В первом и во втором вариантах число главных желез уменьшается и снижается секреция соляной кислоты и пепсинов. При органических селективных изменениях в дистальном отделе желудка (антральный гастрит) секреторная функция желудка повышается (гиперацидное состояние). Эти факты свидетельствуют о приспособительных механизмах секреторной функции желудка, связанных с антральным его отделом и начальным отделом двенадцатиперстной кишки. В норме, когда в этих отделах пищеварительного тракта концентрация водородных ионов невысока, секреторная деятельность главных желез осуществляется за счет стимуляции их гаст-

рином, который выделяется в ответ на прием пищи. При недостаточности секреторной деятельности желудка, связанной с морфологическими изменениями в слизистой оболочке тела и дна желудка, такая стимуляция продолжается длительное время (часы) и уровень гастрина в крови оказывается довольно высоким. Это позволяет путем достаточно интенсивной гуморальной стимуляции главных желез желудка частично восполнить недостаток в нем соляной кислоты и пепсинов. Но возможности компенсаторных механизмов в желудке не столь велики, поскольку морфологические изменения касаются обычно всех его главных желез, что приводит к снижению секреторной функции желудка, независимо от уровня гастрина в крови.

Гиперацидные состояния у человека обусловлены патоморфологическими изменениями в антральном отделе его желудка. При наличии в последнем патогистологических изменений гиперацидное состояние держится длительно и бывает весьма выраженным. В этом случае выключается механизм торможения секреции гастрина, связанный с влиянием высокой концентрации водородных ионов на антральный отдел желудка.

Таким образом, нарушение секреторной функции желудка чаще всего вызвано патоморфологическими изменениями в слизистой оболочке различных его отделов. При поражении слизистой всего желудка, или дна и тела имеет место снижение выделения железами соляной кислоты и пепсинов, а при поражении слизистой только дистального отдела желудка интенсивность деятельности главных желез желудка, как правило, повышается за счет недостаточности антрального тормозного механизма секреции.

Моторная активность желудка в зависимости от периодов его деятельности может характеризоваться как усилением, так и уменьшением. При ускоренной эвакуации из желудка в двенадцатиперстную кишку большого количества кислого желудочного содержимого возможно агрессивное его воздействие на слизистую оболочку последней, поскольку для нейтрализации водородных ионов оказывается недостаточно слизи на поверхности щеточной каймы клеток дуоденального эпителия, секрета бруннеровых желез и щелочности поджелудочного сока. При этом вначале возникает раздражение слизистой оболочки преимущественно начального отдела двенадцатиперстной кишки (луковицы), а затем ее воспаление (дуоденит).

При снижении тонуса желудка и силы его перистальтических движений и особенно в антральном отделе нарушается координация функции привратника и антрального отдела, происходит задержка пищевых масс в желудке с появлением ряда клинических симптомов так называемого «раздраженного желудка».

При гиперацидном состоянии желудка его эвакуаторная функция, как правило, усилена, т. е. кислое содержимое чаще и в большем количестве попадает в двенадцатиперстную кишку, оказывая отрицательное воздействие на ее слизистую оболочку. По сравнению со здоровыми людьми, эвакуация пищевых масс в дистальном отделе желудка при более высокой концентрации водородных ионов существенно ускоряется. Это сопровождается перестройкой эпителия начального отдела двенадцатиперстной кишки (в области луковицы), который подвергается наиболее интенсивному воздействию желудочного содержимого. Эпителий двенадцатиперстной кишки при этом приобретает все свойства желудочного (исчезают бокаловидные клетки, щеточная кайма призматических клеток, бруннеровы железы, появляется цилиндрический эпи-

телий с большим соде
дочные и главные кле
ными островками, а
надцатиперстной ки
ной метаплазии хоро
жимого, но, с другой
му влиянию желчны
метаплазия имеет ме

При длительных г
циональными наруш
ном его отделе, про
оболочке дна и тела
ной деятельности ж
количества соляной
(в определенных пре
ретом. Последний и
ние же последнего г
ный отдел двенадца
жет продолжаться зн
ние желудка не вызы
ных условиях избыт
соляной кислоты пр
та, в связи с чем воз

О возможности в
ка говорит и тот фак
антами изменений с
неприятные ощуще

У большинства бо
рушения процесса г
зекции в отдаленны
чества и снижению
слизистой культи же
к дистрофическим и
ем выпадения мош
действием кислого
нальной области. К
чае осуществляется
резекции желудка о
го кишечного сока,
же возрастание акт
торной функции ки
кой кишки). Указа
характер, что имеет
этом происходит ув
клеток, а также уто
ная способность ки
количества клеток
стой кишки претер
скопических иссле

телий с большим содержанием слизи в апикальной части, добавочные, обкладочные и главные клетки). Вначале желудочная метаплазия возникает отдельными островками, а затем распространяется на область всей луковицы двенадцатиперстной кишки. Область слизистой оболочки с наличием желудочной метаплазии хорошо противостоит вредному влиянию желудочного содержимого, но, с другой стороны, она в большей мере подвержена отрицательному влиянию желчных кислот и протеаз поджелудочного сока. Желудочная метаплазия имеет место примерно у 10% здоровых взрослых людей.

При длительных гиперацидных состояниях желудка, вызванных как функциональными нарушениями, так и структурными изменениями в антральном его отделе, происходит гиперплазия обкладочных клеток в слизистой оболочке дна и тела желудка, но в то же время имеет место усиление моторной деятельности желудка, что обеспечивает «сбрасывание» избыточного количества соляной кислоты в двенадцатиперстную кишку, где эта кислота (в определенных пределах) нейтрализуется щелочным панкреатическим секретом. Последний избыточно выделяется под влиянием секретина. Выделение же последнего происходит под действием соляной кислоты на начальный отдел двенадцатиперстной кишки. Такая компенсаторная реакция может продолжаться значительное время (годы), и тогда гиперацидное состояние желудка не вызывает клинических проявлений. Однако при определенных условиях избыток поступающей в луковицу двенадцатиперстной кишки соляной кислоты приводит к закислению этой части пищеварительного тракта, в связи с чем возможно развитие дуоденальной язвы.

О возможности выраженной компенсации нарушенных функций желудка говорит и тот факт, что у значительного числа людей с различными вариантами изменений секреторной и моторной функций желудка отсутствуют неприятные ощущения и не страдает процесс пищеварения.

У большинства больных с резекцией 2/3 желудка отсутствуют грубые нарушения процесса пищеварения. Дефицит функции желудка после его резекции в отдаленные сроки после операции приводит к уменьшению количества и снижению секреторной активности главных и обкладочных клеток слизистой культи желудка, дистрофии паренхимы поджелудочной железы и к дистрофическим изменениям в клетках печени. Все это является следствием выпадения мощных нервно-гуморальных влияний, обусловленных воздействием кислого желудочного содержимого на слизистую пилородуоденальной области. Компенсация нарушенных функций желудка в этом случае осуществляется, в основном, за счет кишечника. Так, у больных после резекции желудка отмечено постепенное увеличение объема секретируемого кишечного сока, количества энтерокиназы и щелочной фосфатазы, а также возрастание активности других ферментов. Возрастанию уровня секреторной функции кишки сопутствует усиление ее моторики (особенно тонкой кишки). Указанная перестройка функций кишечника имеет стойкий характер, что имеет структурную основу. В слизистой тонкой кишки при этом происходит увеличение размеров ворсинок и высоты призматических клеток, а также утолщение их щеточной каемки. Возрастает пролиферативная способность кишечного эпителия крипт, что приводит к увеличению количества клеток и скорости их слущивания. Призматические клетки толстой кишки претерпевают аналогичные изменения. При электронномикроскопических исследованиях в призматических клетках отмечается набуха-

ние митохондрий, гипертрофия комплекса Гольджи, увеличение числа рибосом и полисом, что свидетельствует о возрастании функционального напряжения клеток кишечника.

Описанные структурно-функциональные перестройки в кишечнике в конечном счете обеспечивают компенсаторное возрастание полостного и пристеночного гидролиза пищевых веществ химуса, а также интенсивности всасывания конечных продуктов гидролиза. Общую схему межорганных перестроек иллюстрирует рис. 10.2.

Рис. 10.2. Схема межорганных структурно-функциональных перестроек после удаления желудка.

Таким образом, компенсация нарушенных функций желудка осуществляется за счет как внутриорганных механизмов, так и межорганных связей пищеварительного тракта.

10.3. Нарушения функций тонкой кишки и механизмы их компенсации

В тонкой кишке осуществляется основной объем пищеварительного гидролиза принятой пищи и всасывания его конечных продуктов. Скорость и эффективность полостного и пристеночного пищеварения и связанного с ним всасывания зависят от количества и ферментативной активности выделяемых в полость тонкой кишки пищеварительных соков (панкреатического, кишечного и желчи), а также моторики кишки. Кишечник обладает большими адаптивными возможностями, его функции легко приспосабливаются к объему и составу поступившего из желудка содержимого. Лишь чрезмерные нарушения режима питания, попадание с пищей патогенных микробов или токсических примесей, избыточное напряжение стрессреализующей системы могут привести к структурно-функциональному повреждению этого отдела пищеварительной системы.

Это повреждение выражается в относительно стойких сдвигах секреторной и моторной функций, гистологических, ультраструктурных и гистохимических изменениях в клетках слизистой. Вместе с тем, возникшие сдвиги «запускают» механизмы их компенсации, благодаря которым процессы пищеварения и всасывания длительное время сохраняются на необходимом для организма уровне. Нормальное физиологическое состояние слизистой оболочки является одним из основных факторов, способствующих полноценному пристеночному пищеварению и всасыванию. Регенераторные возможности слизистой оболочки тонкой кишки в норме весьма велики. Достаточно отметить, что слизистая оболочка тонкой кишки полностью обновляется примерно каждые двое суток. В соответствии с этим, 200–300 граммов клеток слизистой оболочки каждый день слущиваются (и затем перевариваются) и столько же их образуется вновь. С этим связана быстропроявляющаяся и выраженная потеря белка при ряде хронических заболеваний тонкой кишки, при которых нарушается пищеварение и всасывание. Такая активная регенерация слизистой оболочки объясняет тот факт, что патогистологические изменения при биопсии обнаруживаются весьма часто. При этом у 40% наблюдаемых выявленные патогистологические изменения в слизистой тонкой кишки не сочетаются с клиническими симптомами, указывающими на недостаточность функции этого отдела кишечника. Сказанное касается, однако, только тех морфологических признаков, которые не связаны с атрофическим процессом. Наличие более или менее выраженной атрофии слизистой оболочки тонкой кишки приводит к нарушению пристеночного пищеварения и соответственно всасывания. В результате увеличивается объем содержимого тонкой кишки, происходит более быстрое его продвижение, что уменьшает время контакта его субстратов с ферментами и приводит к появлению клинических симптомов — болей в животе, поносов с содержимым в кале непереваренных пищевых веществ (энтерального синдрома).

Усилению моторной деятельности тонкой кишки могут способствовать и микроорганизмы, которые проникают в нее чаще из толстой кишки. Продукты жизнедеятельности микроорганизмов вызывают раздражение слизистой оболочки тонкой кишки и усиление ее пропульсивной деятельности, а, следовательно, уменьшение времени переваривания пищевых веществ и всасывания продуктов их расщепления. Однако у здоровых людей интраеюнальная бактерицидность настолько выражена, что микроорганизмы или полностью отсутствуют в тонкой кишке, или же их относительно немного. В этом случае немаловажную роль играет илеоцекальный сфинктер, который предотвращает забрасывание содержимого толстой кишки с ее микрофлорой в тонкую. Поэтому одной из причин нарушения пищеварительного процесса в тонкой кишке может явиться изменение функции илеоцекального сфинктера. При повышении его тонуса и длительной задержке содержимого в тонкой кишке возникает метеоризм в сочетании с запорами и разлитыми болями по всему животу. Наоборот, частые его сокращения и переход за относительно короткий интервал времени значительного количества тонкокишечного содержимого в толстую кишку может быть причиной разжижения стула. Одной из причин ведущего синдрома, отмечаемого при функциональном расстройстве кишечника — чередования запоров и поносов — является отсутствие рефлекторной координации облегчающих и тормозных влияний на мускулатуру илеоцекального сфинктера.

В экспериментах на животных показано, что после резекции проксимального отдела тонкой кишки в дистальном ее отделе интенсивность процессов пищеварения и всасывания возрастает. Это было показано на примере гидролиза сахарозы и всасывания глюкозы. Оказалось, что в этом случае через 3–4 недели в сохраненном дистальном отделе тонкой кишки изменяется структура ее слизистой оболочки, в частности, высота кишечных ворсинок увеличивается на 60–65%. Этот процесс существенно менее выражен при резекции дистального отдела тонкой кишки. В таком варианте эксперимента высота ворсинок проксимального ее отдела увеличивалась всего на 16%. Из сказанного следует, что компенсация, вызванная нарушением функции пищеварения и всасывания в проксимальном отделе тонкой кишки, происходит за счет усиления этих же процессов в дистальном отделе. Если эти нарушения функций кишки протекают более длительный срок, то возникают соответствующие изменения и в структуре сохраненной слизистой оболочки тонкой кишки.

Итак, пищеварительная система имеет высокий потенциал компенсации нарушенных функций тонкого кишечника. Об этом говорят следующие факты. При резекции части тонкой кишки возрастает секреторная деятельность других отделов кишечника, желез желудка и поджелудочной железы, а также активность ферментов пищеварительных соков. Основная же роль в компенсации возникающего морфофункционального дефекта принадлежит интактным отделам кишечника, о чем свидетельствует выраженная гипертрофия слизистой оставшейся части кишки за счет увеличения числа, высоты и ширины ворсинок, количества клеток на единицу площади ворсинки и значительной инфильтрации ее лимфоидными клетками. В этом случае в оставшемся интактном отделе возрастает скорость регенерации клеток и их митотическая активность, сокращается продолжительность клеточного цикла и время перемещения клеток из крипт на тело и вершину ворсинки, увеличивается число и размеры микроворсинок призматических клеток, а в их цитоплазме — свободных рибосом и полисом, что свидетельствует об усилении функции структурных белков и ферментов. Общая схема развития процесса компенсации при удалении части тонкой кишки представлена на рис. 10.3.

Рис. 10.3. Схема межорганных структурно-функциональных перестроек после резекции части тонкой кишки.

В результате структурно-функциональных перестроек в неповрежденных отделах кишечника увеличивается объем пищеварительного гидролиза и всасывания. В этом заключается механизм компенсации функции удаленной части кишечника.

10.4. Нарушения функций толстой кишки и механизмы их компенсации

Основными фукнциями толстой кишки являются: накопление поступающего из тонкой кишки содержимого, всасывание (преимущественно воды и солей) из него и периодическая, по мере накопления и уплотнения содержимого в дистальном отделе, его эвакуация.

При обсуждении нарушений функций толстой кишки следует, прежде всего, иметь в виду широкое распространение таких ее заболеваний, как хронические запоры и дискинезии, которыми страдают в цивилизованных странах до 5% взрослого населения.

Скорость продвижения содержимого по тонкой кишке составляет примерно один метр в час, а по толстой кишке — 0,04 метра (в 25 раз медленнее), при этом изменения скорости продвижения химуса по толстой кишке в норме у людей весьма значительны (от 0,04 до 0,01 метра в час). Последнее связано с количеством поступающего в толстую кишку содержимого из тонкой кишки, его состава, интенсивности всасывания воды. В среднем, в толстую кишку из тонкой поступает от 1,5 до 2,0 литров жидкости, в которой содержится 210–220 ммоль натрия, 9–19 ммоль калия и 105–110 ммоль хлора. Из этой жидкости в толстой кишке абсорбируется до 95% воды, 98% натрия и хлора, но калий при этом не всасывается. Таким образом, объем содержимого, поступающего из тонкой кишки за время прохождения по толстой кишке, уменьшается в 15–20 раз.

Основным симптомом нарушения функции толстой кишки является изменение частоты и характера стула (поносы или запоры). Учащение стула может быть связано с двумя причинами: во-первых, это может быть следствием того, что в толстую кишку из тонкой поступает большое количество жидкости и из нее не в состоянии в достаточном количестве абсорбироваться вода и соли при обычном темпе продвижения химуса по толстой кишке. Такие поносы связаны чаще всего с патологией тонкой кишки (стул 4–6 раз в сутки, каждый раз довольно обильный). Следует отметить, что количество воды и солей в норме у человека поступает из тонкой кишки в толстую примерно в три раза меньше, чем может быть абсорбировано последней, при этом содержимое из тонкой кишки в толстую должно поступать равномерно. Так, в эксперименте было показано, что равномерная медленная инфузия 4 литров солевого раствора в дистальную часть подвздошной кишки в течение суток (примерно 2,8 мл в минуту) практически не увеличивает количество каловых масс. Но, если в толстую кишку поступает жидкость со скоростью более 6 мл/минуту, это может привести к диарее.

Вторая причина поносов связана с ускорением времени продвижения содержимого по толстой кишке или же с недостаточно интенсивным всасыванием воды и солей в связи с изменениями (чаще всего воспалительными) слизистой оболочки толстой кишки. При этом часто возникают позывы (20 раз в сутки и более). Но каждый раз выделяется очень небольшое количество содер-

жимого толстой кишки. На этом фоне может быть 1 или 2 раза в сутки каловый стул. Механизм такого нарушения функции конечного отдела толстой кишки связан с воспалением слизистой оболочки прямой кишки (ампулы). В этих случаях позывы на стул связаны не с наполнением (и растяжением) ампулы прямой кишки, как у здоровых, а с раздражением воспаленной слизистой оболочки, когда даже небольшое количество содержимого вызывает настойчивое желание освободить кишечник. Крайним вариантом такого нарушения является просто императивное стремление (почти непрерывное) опорожнить кишечник при отсутствии в его конечном отделе содержимого (тенезмы).

Следствием одного из наиболее распространенных нарушений функции толстой кишки является запор. Этот симптом нередко имеет место изолированно, т. е. без каких-либо других болезненных ощущений. Среди всех заболеваний кишечника запор наблюдается у 10–12% больных. Он сопровождает большинство заболеваний толстой кишки и может быть выражен при патологии других органов пищеварения. Показано, что примерно у 70% здоровых людей (взрослых) частота стула составляет 5–7 раз в неделю, у 26% — 1–3 раза в неделю и у 4% — 3–4 раза в неделю. Если стул бывает реже, то это состояние следует расценивать как запор. Основной причиной запора является подавление или снижение рефлекса, с которым связан акт дефекации. Способствуют развитию запора ряд условий, из которых немаловажным является длительное питание бедными шлаками продуктами. Поскольку в этом случае количество содержимого, поступающего в дистальный отдел толстой кишки, существенно меньше, чем обычно, рефлекс на дефекацию возникает реже. Запор может возникнуть как следствие понижения возбудимости прямой кишки после перенесенных ранее заболеваний (например, дезентерии); может быть и «психическое» подавление рефлекса на дефекацию, связанное с частой переменой места жительства (командировки) и привычных условий быта и питания, а также необходимостью сдерживать позыв на низ в связи с профессией (машинисты, продавцы и проч.). Как следствие указанных причин, время опорожнения кишечника отодвигается, что в конечном счете приводит к развитию сниженной рефлекторной возбудимости прямой кишки.

Одним из частых проявлений нарушения функции толстой кишки является *дискинезия*, которая определяется как своеобразное изменение моторной функции толстой кишки при отсутствии ее морфологических изменений или небольшой их выраженности. Дискинезия толстой кишки клинически проявляется чередованием запоров (стул отсутствует 4–7 суток) и поносов (стул жидкий до трех раз в сутки в течение нескольких дней), вздутием живота (метеоризм), болями без четкой локализации в области живота, увеличением выделения слизи вместе с калом. Функциональные нарушения, свойственные дискинезии, могут быть связаны с заболеваниями других органов пищеварения (язвенной болезнью, хроническими холециститами, панкреатитами) или некоторыми эндокринными нарушениями (сахарный диабет, тиреотоксикоз). Механизм нарушения моторной функции толстой кишки при дискинезии состоит в усилении интенсивности и продолжительности тонических сокращений кишки (спазм), в результате которого на участке спазма возникает сужение кишки и остановка перистальтической волны. Указанный механизм связан с повышенной возбудимостью местных нервных элементов. Одновременно с этим на другом участке кишки возможно понижение возбудимости нервных сплетений, что приводит к депрессии сократительной активности и

соответственно к атоническому состоянию данного участка кишки. В развитии дискинезии толстой кишки существенное значение имеют нервно-эмоциональные напряжения, нарушения стереотипа работы, отдыха, режима питания. Как правило, при нарушениях функции толстой кишки не снижается усвоение пищевых веществ (в частности, не отмечено потери веса), но это при условии, что морфологические изменения в слизистой толстой кишки или отсутствуют, или же они выражены незначительно.

Функции толстой кишки в большой степени зависят от качества процесса пищеварения в тонком кишечнике. В связи с этим, даже нерезко выраженные нарушения процесса пищеварения в тонкой кишке приводят к напряжению функции толстой и, наоборот, полноценное переваривание и всасывание в тонкой кишке благоприятно влияет на функции толстой. Доказательством этому может служить уменьшение или даже исчезновение поносов при значительном изменении диеты, в частности, исключении из нее веществ, содержащих так называемые балластные вещества, изменение режима питания. Диетические мероприятия, направленные на избавление от запоров, имеют другой характер. Помимо лечебного питания, применяются способы стимуляции рефлекса на дефекацию (например, прием утром натощак стакана холодной воды с последующим обильным завтраком с большим количеством балластных веществ). Таким образом, для нормализации нарушенных функций толстой кишки необходима реализация мер, направленных, в первую очередь, на восстановление механизмов регуляции ее моторики.

10.5. Нарушения функций желчевыводящих путей и их компенсация

В процессе прохождения желчи по желчевыводящим путям к ней добавляется секрет эпителия желчных путей, богатый муцином, увеличивая ее вязкость и удерживая в растворенном состоянии ряд компонентов желчи, в частности, холестерин, чему способствуют и соли желчных кислот (дезоксихолевой и хенодезоксихолевой). Этот процесс предупреждает формирование осадка в полости желчного пузыря холестерина с последующим образованием камней. Патологические изменения в желчных путях (преимущественно воспалительного характера), застой желчи в желчном пузыре, уменьшение содержания желчных кислот в печеночной желчи, особенно наряду с увеличением в ней холестерина, способствуют выпадению последнего с последующим образованием желчных камней.

Одним из основных вариантов нарушения функции желчевыводящих путей являются изменения, связанные с гормональной регуляцией ее моторной деятельности. Результатом этого является выход сравнительно большого количества концентрированной желчи из желчного пузыря в двенадцатиперстную кишку после попадания в нее пищевых веществ (преимущественно жира) или гипертонического раствора (сернокислой магнезии или глюкозы). Пищевые вещества или гипертонический раствор вызывают раздражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, в ответ на что выделяется гормон холецистокинин-панкреозимин, который стимулирует сокращение желчного пузыря и переход (при соответствующем расслаблении сфинктера Одди) концентрированной желчи в двенадцатиперстную кишку. У здоровых людей «время рефлекса» (срок от введения в двенадцатиперстную кишку 25% раствора сернокислой магнезии или 40% раствора глюкозы в количестве 50 мл до появле-

ния концентрированной желчи) составляет 2–7 минут, длительность выделения и количество концентрированной желчи при этом равно соответственно 15–20 минут и 40–70 мл. Обращает на себя внимание, что реализация этого рефлекса со стороны слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, несмотря на относительно сильный раздражитель (25% раствор сернокислой магнезии), не приводит к полному опорожнению желчного пузыря. Об этом свидетельствует тот факт, что после прекращения выделения концентрированной желчи у испытуемых в ответ на повторное введение того же раздражителя (и в том же количестве) через 2–7 минут выделяется примерно равной концентрации желчь из желчного пузыря и в том же количестве. Показано также, что «пузырный рефлекс» со стороны двенадцатиперстной кишки в большей степени зависит от концентрации раздражителя, чем от количества вводимого вещества. Патологические изменения со стороны слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, обусловленные отрицательными воздействиями на нее активных протеаз желудка, также приводят к нарушению этого рефлекса. Во всех этих случаях рецепторы измененной слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки слабо реагируют на раздражитель, в результате удлиняется «время рефлекса» (до 30 минут и более) или он не возникает вовсе. Это приводит к переполнению желчного пузыря и к большей концентрации в нем желчи, что создает условия для образования желчных камней. В результате возникает так называемая гипомоторная дискинезия желчного пузыря, которая часто сочетается с дуоденальной язвой. Желчь в этом случае выделяется из желчного пузыря только при попадании в двенадцатиперстную кишку сильных раздражителей (в частности, желчегонных медикаментозных средств) и очень концентрированная.

Реже при патологических процессах чувствительность слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки повышается, и тогда даже слабые раздражители вызывают за счет избыточного выделения холецистокинина резкое сокращение желчного пузыря с кратковременным отделением из него относительно небольшого количества желчи. В результате возникает так называемая гипермоторная дискинезия.

Отмечая ведущую роль в периодическом выделении концетрированной желчи в двенадцатиперстную кишку холецистокинин-панкреозимина, следует упомянуть и о значении в регуляции желчеотделения других биологически активных веществ, в частности, ацетилхолина и гастрина. На уровень желчеотделения влияет и блуждающий нерв, поскольку после ваготомии желчный пузырь длительное время остается резко гипотоничным, сфинктеры желчевыводящих внепеченочных путей расслаблены и, как следствие этого, выход желчи в кишку происходит непрерывно. Относительно редким нарушением функции желчевыделения может быть более или менее длительный спазм сфинктера Одди, что препятствует иногда на весьма длительное время (сутки и более) поступлению желчи в двенадцатиперстную кишку. Такой длительный спазм сфинктера, как правило, сочетается с сильными сокращениями желчного пузыря (желчная колика) и может быть обусловлен наличием камня в общем желчном протоке на фоне сильного возбуждения блуждающего нерва.

О значительных компенсаторных возможностях при нарушениях функций желчевыделения и, в частности, желчного пузыря свидетельствует широкое внедрение в клиническую практику операции холецистоэктомии. Удаление

желчного пузыря (чаще всего по поводу калькулезного холецистита) проводится в России примерно у 30 тысяч человек ежегодно, а в последние годы в связи с внедрением в клиническую практику методики удаления желчного пузыря через лапароскоп это число еще увеличилось. У подавляющего большинства таких больных на протяжении многих лет наблюдений не нарушается пищеварительный процесс. После удаления желчного пузыря желчь продолжает поступать в кишечник по обычным анатомическим путям, но при этом выпадает концентрационная функция желчного пузыря. Периодическое поступление в тонкую кишку концентрированной желчи, которого лишены эти больные после холецистоэктомии, компенсируется усилением функции слизистой оболочки тонкой кишки (кишечной липазой и активизацией пристеночного пищеварения). Аналогичный механизм компенсации может иметь место и при гипомоторной дискинезии желчного пузыря, когда поступление концентрированной желчи в кишечник также временно резко ограничено, вследствие недостаточного выделения холецистокинина на пищевое раздражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В последнем варианте может включаться еще один компенсаторный механизм. Оказалось, что при акромегалии, при которой для лечения с успехом используется аналог соматостатина — октреотид, который угнетает секрецию гормона роста, существенно уменьшается и секреция холецистокинина в ответ на попадание пищи в двенадцатиперстную кишку, то есть как бы моделируется состояние гипомоторной дискинезии желчного пузыря. При этом в процессе лечения акромегалии за сравнительно короткий срок (недели) могут образовываться камни в желчном пузыре. Одновременно при указанной терапии у больных с акромегалией значительно увеличивается время прохождения пищевых веществ по тонкой кишке (примерно в три раза), т. е. холецистокинин является стимулятором двигательной деятельности не только желчного пузыря, но и тонкой кишки. Следовательно, при гипомоторной дискинезии желчного пузыря, обусловленной недостаточным выделением холецистокинина, увеличивается время пребывания пищевых веществ в тонкой кишке, что способствует созданию более благоприятных условий для переваривания и всасывания.

Следует вместе с тем отметить, что в тонкой кишке возникает нарушение процесса пищеварения и всасывания, если блокируется выход желчи в двенадцатиперстную кишку при подпеченочном блоке в сочетании с механической желтухой (препятствие за счет камня в общем желчном протоке, или сдавление его опухолью, например, головки поджелудочной железы). В этом варианте выброс холецистокинина в ответ на пищевой раздражитель слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки обычно не нарушен и его прокинетическое действие может проявляться как по отношению к желчному пузырю (желчная колика), так и по отношению к тонкой кишке. При этом выраженные нарушения пищеварения и всасывания с наличием явных клинических проявлений (поносы) проявляются только в том случае, если желчь вообще не попадает в тонкую кишку или если она поступает в нее в небольшом количестве.

10.6. Нарушения внешнесекреторной функции печени и механизмы их компенсации

Для полноценного пищеварительного процесса из всех многочисленных функций печени ведущее значение имеет ее *внешнесекреторная деятельность.*

В течение суток печенью секретируется до одного литра желчи. Одним из основных ее компонентов является так называемый липидный комплекс, который образуется в самой печени. Он состоит из желчных кислот, фосфолипидов, холестерина, билирубина и белка. Липидный комплекс представляет собой эндогенную мицеллу, т. е. состоящий из названных выше веществ агрегат, в котором молекулы отдельных веществ сцеплены между собой силами физико-химического взаимодействия. Ведущую роль в липидном комплексе играют желчные кислоты. Они растворимы в воде, и в их молекуле имеются полярные группы. Это делает их детергентом и придает им возможность солюбилизировать липиды. Холестерин повышает стабильность липидного комплекса в виде мицеллы. Попадая в кишечник, липидный комплекс в виде стабильного гомогенного раствора, в составе которого имеются также и фосфолипиды, играет ведущую роль в переваривании и всасывании жиров. Липидный комплекс, всасываясь обратно в кишечнике, постоянно совершает печеночно-кишечный круговорот, что поддерживает оптимальную концентрацию компонентов желчи в кишечнике в период пищеварения и существенно облегчает внешнесекреторную деятельность печени. При искусственном выключении печеночно-кишечного круговорота на фоне гиполипотропного питания концентрация липидного комплекса в печеночной желчи резко уменьшается, при этом более всего страдает секреция желчных кислот, синтез которых становится недостаточным и нарушается связывание в виде комплекса различных компонентов желчи.

При диффузных заболеваниях печени, которые сочетаются с изменением ее внешнесекреторной функции, выраженной в различной степени, проявление недостаточности (декомпенсация) процесса пищеварения встречается довольно часто. Обращает на себя внимание факт, что нарушение пищеварительного процесса, связанное с изменением функции печени, возникает при острых патологических процессах в ней, даже если они протекают в легкой форме (например, при остром вирусном гепатите А). При хронических же заболеваниях печени, даже с выраженными нарушениями функции печени (хронических активных гепатитах и циррозах печени), симптомы нарушения пищеварения могут быть или слабо выражены, или вообще отсутствовать. Это свидетельствует о том, что для компенсации внешнесекреторной функции печени необходим сравнительно длительный срок. Компенсаторные процессы при этом реализуются на межорганном уровне и связаны с повышением деятельности поджелудочной железы и тонкой кишки.

При недостаточности функции печени нарушается также и секреторная деятельность желудка, особенно в межпищеварительный период, что касается, в основном, выделения соляной кислоты, которая в этот период секретируется в большем количестве. У больных с заболеванием печени уровень гистамина в крови достоверно выше, что может быть связано со снижением инактивации гистамина в патологически измененной печени. Поскольку гистамин является одним из основных раздражителей обкладочных клеток главных желез желудка, более высокий уровень кислотообразования в межпищеварительный период может быть причиной более частого возникновения пептической язвы (желудка и двенадцатиперстной кишки) у людей с патологически измененной печенью. Поступление в двенадцатиперстную кишку в межпищеварительный период избыточного количества соляной кислоты, с одной стороны, способствует повреждению ее слизистой оболоч-

ки, а с другой — у
может иметь опреде
недостаточности вн
бавить, что механиз
рушениях функции
двенадцатиперстной
гипертоническими
дочной железы, в от

Ведущее значени
ции печени принад
ного и пристеночн
большими резервны
обычно без каких-л
личество пищи с со
тонкой кишке. Кро
у людей резекция д
го периода адаптац
са. Следовательно,
печени происходит
ными клетками за
ром же вирусном г
«Е», при которых
тяжелых вариантах
правило, функция
русной интоксикац
ночного пищевар
вирусного гепатита
кишки существенн
печени приводит к
ем соответствующе

10.7. Нару
подж
их ко

В норме для обр
ацинусах белок, ко
венный вес. Под в
тельность поджелу
достигая максимум
торный эффект до
кий диапазон суто
(от 1200 до 3000 мл
дочной железы мо
на небольшой сро
той пищи. Также
секрета (от 1001 до
концентрации в н

ки, а с другой — усиливает секрецию поджелудочной железы. Последнее может иметь определенное значение в ходе пищеварительного процесса при недостаточности внешнесекреторной функции печени. К этому следует добавить, что механизм отделения холецистокинина-панкреозимина при нарушениях функции печени под влиянием раздражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки пищевыми веществами (в основном, жирами и гипертоническими растворами) не изменен, в связи с чем секрет поджелудочной железы, в отличие от желчи, отделяется в достаточном количестве.

Ведущее значение в компенсации нарушений внешнесекреторной функции печени принадлежит тонкой кишке и, в частности, ее функции полостного и пристеночного пищеварения. Тонкая кишка обладает в этом плане большими резервными возможностями. Так, известно, что здоровые люди обычно без каких-либо последствий употребляют однократно большое количество пищи с содержанием жиров, перевариваемых преимущественно в тонкой кишке. Кроме того, имеется много наблюдений, согласно которым, у людей резекция до метра, а иногда и более, тонкой кишки после короткого периода адаптации не приводит к нарушению пищеварительного процесса. Следовательно, у больных с нарушением внешнесекреторной функции печени происходит компенсация недостаточного желчеотделения печеночными клетками за счет функциональных резервов тонкой кишки. При остром же вирусном гепатите, особенно при инфицировании вирусами «А» и «Е», при которых заражение происходит энтеральным путем, а также при тяжелых вариантах острого гепатита «В», «С» или «В» в сочетании с «D», как правило, функция тонкой кишки нарушается (вероятно, как следствие вирусной интоксикации), что было показано при изучении у людей пристеночного пищеварения в тонкой кишке при различных вариантах острого вирусного гепатита. В подобных условиях резервные возможности тонкой кишки существенно снижаются, и нарушение внешнесекреторной функции печени приводит к декомпенсации пищеварительного процесса с появлением соответствующей клинической симптоматики.

10.7. Нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и механизмы их компенсации

В норме для образования ферментов поджелудочная железа синтезирует в ацинусах белок, количество которого в течение 24 часов превышает ее собственный вес. Под влиянием смешанной пищи выраженная секреторная деятельность поджелудочной железы продолжается в течение 3-х часов и более, достигая максимума через 90 минут после приема пищи. Наибольший секреторный эффект достигается под влиянием жиров. Имеет место также широкий диапазон суточной секреции поджелудочной железы у здоровых людей (от 1200 до 3000 мл). При сильном пищевом раздражителе секреция поджелудочной железы может возрасти в 5–6 раз за относительно короткий период и на небольшой срок. В этом плане имеет значение и объем однократно принятой пищи. Также весьма широки колебания удельного веса поджелудочного секрета (от 1001 до 1020 мг/мл), что зависит от его состава и, в частности, от концентрации в нем ферментов. Столь выраженные колебания в деятельно-

сти поджелудочной железы соответствуют и широким резервным возможностям этого органа. Полное прекращение деятельности поджелудочной железы (ее удаление, отведение панкреатического секрета через фистулу, длительное препятствие оттоку секрета железы) приводит к тяжелым последствиям. Прежде всего и в короткий срок нарушается пищеварительный процесс, что проявляется в выраженных поносах с обильным стулом, который содержит непереваренную пищу. В этом случае до 100% принятых жиров и 50% белков выделяются неперевареннными с калом. Даже при тотальной панкреатэктомии наименее страдает гидролиз углеводов, в частности, растворимого крахмала. Как следствие выраженного нарушения переваривания жиров и белков, быстро прогрессирует потеря в весе, связанная с использованием собственного жира и белка (мышц). При этом нарушается также обмен электролитов, возникает нарушение обмена веществ, связанное с гипокальциемией, на фоне дегидратации. Проявляется синдром сахарного диабета. Отмечено также нарушение свертывающей и антисвертывающей систем крови (повышается, например, антитромбиновой комплекс — антитромбин 2 и 3).

Благодаря большим резервным возможностям поджелудочной железы, целый ряд патогенных влияний на нее не сочетается с нарушением ее внешнесекреторной функции. Однако, когда эти резервы истощаются или когда в подобных условиях повышается нагрузка на поджелудочную железу, ее функции могут начать нарушаться. При этом включаются компенсаторные механизмы, и тогда, несмотря на нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, изменений пищеварительного процесса не происходит. Эти нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, встречающиеся нередко при нормальном ходе пищеварительного процесса, проявляются в снижении объема секрета, уменьшении выделения бикарбонатов и активности ферментов. Компенсаторные процессы при этом связаны, в основном, с усилением функций тонкой кишки.

В пищеварительном процессе внешнесекреторная функция поджелудочной железы и тонкой кишки тесно связаны друг с другом. Во-первых, ферменты, синтезируемые тонкой кишкой, в известной мере дублируют энзимы поджелудочной железы. Это особенно касается амилазы и в меньшей степени — липазы. Во-вторых, щеточная кайма слизистой оболочки тонкой кишки обладает способностью в различной степени адсорбировать ферменты поджелудочной железы, поступающие из полости тонкой кишки, из чего следует, что ферментативная активность на поверхности щеточной каймы существенно выше, чем в содержимом тонкой кишки. В-третьих, в слизистой оболочке тонкой кишки происходит интенсивный процесс всасывания конечных продуктов гидролиза, что создает условия для наиболее благоприятного течения процесса пищеварения. В-четвертых, ряд собственных кишечных ферментов (например, дисахаридазы) способны самостоятельно подвергать гидролизу поступающие в кишку пищевые вещества. К этому следует добавить, что эти функциональные особенности тонкой кишки (синтез ферментов, их адсорбция, всасывание продуктов гидролиза, непосредственное переваривание некоторых пищевых веществ) могут по своей интенсивности колебаться в довольно широких пределах. У людей с наличием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (при хронических панкреатитах в фазе ремиссии) показано, что у них весьма значительно увеличена адсорбция на щеточную кайму слизистой оболочки тонкой кишки

панкреатических ферментов, в частности, амилазы, что улучшает процесс пристеночного пищеварения, а также более выражена активность кишечных ферментов. Следовательно, большие компенсаторные возможности, направленные на сохранение процессов пищеварения, осуществляются не только за счет функциональных резервов самой поджелудочной железы, но и благодаря напряжению компенсаторных процессов в тонкой кишке.

При нарушениях внешнесекреторной функции поджелудочной железы с наличием клинических проявлений нередко бывает достаточно рекомендаций, касающихся режима питания и более или менее строгой диеты, чтобы процесс пищеварения компенсировался. Наиболее часто это имеет место у пожилых людей с наличием панкреатопатии, обремененных неумеренным потреблением алкоголя. У них быстрее развиваются инволютивные процессы в паренхиме поджелудочной железы с развитием фиброматоза и липоматоза. Показано, что у людей вес поджелудочной железы к 70 годам снижается почти вдвое и соответственно количество поджелудочного секрета, в том числе и на физиологические (пищевые) раздражители, также существенно уменьшается. При наслоении на этот естественный процесс патологических влияний и, в частности, интоксикации алкоголем, возможно развитие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, которая при обычных условиях питания не может быть полностью компенсирована.

Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы может быть результатом не только патологического процесса, но связано и с изменением регуляции ее деятельности. В последнем случае имеет место недостаточная секреторная реакция поджелудочной железы на пищевые вещества, поступающие в двенадцатиперстную кишку: в ответ на раздражение ее слизистой оболочки выделяется недостаточное количество гормонов (панкреозимина и секретина), под действием которых активизируется деятельность поджелудочной железы. В подобных вариантах нарушается и выделение концентрированной желчи из желчного пузыря, что также отражается на ходе пищеварительного процесса. Чаще всего эти процессы нарушаются при поражении слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (бульбитах, дуоденитах). Компенсация указанных нарушений возможна или путем восстановления рефлекторной чувствительности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки к пищевым веществам, или за счет повышения пищеварительной функции тонкой кишки. Первое возможно при улучшении процессов регенерации слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, которая, как отмечалось, обладает выраженным регенераторным потенциалом, обновляясь каждые 2–3 суток.

Таким образом, приведенные данные показывают, что пищеварительная система обладает большими компенсаторными возможностями, хотя очевидно, что компенсаторные процессы в этой системе небезграничны. Ряд органов системы пищеварения (тонкая кишка, печень, поджелудочная железа) столь необходимы для осуществления пищеварения, что полное их выключение (удаление) не может быть компенсировано, в связи с чем резко нарушается этот жизненно необходимый процесс, что приводит к летальному исходу. Вместе с тем, удаление (выключение) других органов — желудка, желчного пузыря, толстой кишки — вполне совместимо с жизнью организма, хотя нередко ведет к ряду отрицательных для него последствий. В целом, адаптивные возможности органов пищеварения весьма значительны,

если судить о них по полноценности пищеварительного процесса. Только большими приспособительными возможностями можно объяснить диапазон безболезненного нарушения режима и характера питания у значительного числа здоровых людей, причем иногда в течение весьма длительного срока. С этим связано и то обстоятельство, что нарушения функции отдельных органов пищеварения могут далеко не всегда проявляться клиническими симптомами, что связано, в частности, с режимом питания, особенностями пищевых продуктов и даже кулинарной их обработкой. При правильном 3–4-разовом питании (примерно с одинаковыми интервалами) и соблюдением принятых в гигиене питания набором продуктов в зависимости от возраста и соответствующей обработки пищевых веществ, несмотря на нарушения функции отдельных органов, пищеварительный процесс длительное время не нарушается. Так, у молодых людей в возрасте 18–20 лет при прохождении ими службы в армии нередко имеет место весьма значительное повышение секреторной функции желудка (гиперацидное состояние), но у подавляющего большинства из них не отмечается неприятных ощущений. С другой стороны, в зрелом возрасте (35 лет и старше) такое же нарушение секреторной функции желудка сочетается, как правило, с рядом клинических проявлений (синдром ацидизма), которые чаще всего выявляются при нарушении режима и характера питания.

Наиболее важные функции органов пищеварения, как было показано, взаимозаменяемы, они как бы «дублируются». Так, например, переваривание отдельных составных частей пищи (белков, жиров, углеводов) может быть полноценно осуществлено у больных после субтотальной резекции желудка или тонкой кишки даже при обычном режиме питания и нормальном наборе пищевых продуктов. Правда такое «дублирование» как бы односторонне, то есть при полностью сохраненном в анатомическом и функциональном отношении желудке и резекции даже не всей, а только двух третей (даже менее) тонкой кишки, компенсации процесса пищеварения не происходит.

Весьма сложно осуществляется компенсация нарушенных функций пищеварения, если механизм их развития связан с патологией кровообращения, что имеет место, например, при портальной гипертензии у больных с циррозом печени. В этих случаях нарушение пищеварительного процесса проявляется такими симптомами, как метеоризм, разлитые боли в животе с явлениями атонии кишечника, рвотой и проч. Обычно эти признаки весьма устойчивы, и их не удается уменьшить или устранить с помощью лечебного питания или медикаментов, они, как правило, предшествуют развитию асцита. Примерно такой же характер носят и нарушения функций пищеварения при выраженной сердечной недостаточности (преимущественно правожелудочковой). Обращает на себя внимание тот факт, что если удается нормализовать патологию кровообращения, то указанные симптомы исчезают.

Следовательно, компенсация нарушенных функций пищеварительного тракта зависит от значимости пораженного органа для переваривания основных пищевых веществ, выраженности структурных (или ультраструктурных) его изменений и соответственно нарушения функции, а также возможности осуществления компенсации отдельных звеньев пищеварения за счет не вовлеченных в патологический процесс органов. Мобилизации резервных возможностей пищеварительной системы в большой степени способствуют межсистемные механизмы компенсации нарушенных функций.

Глава 11.

Водно-солевой го
ного функционирова
ций, формирование
часто и обусловлены
не или клетке. Осо
физиологических фу
го обмена и кислот
чения как водно-со
являются почки. Со
го и кислотно-осно
обязательном участи
ций почек неизбеж
новного гомеостази

11.1. Баланс
Осмот

Жизнедеятельнос
динамики открытым
веществ и энергии (
системы.

Отсутствие в сист
ществ свидетельству
признаке нарушени
стояния — положите
эндогенным образов
мы) и отрицательны
ступления и образов

Баланс между по
среды и их выделен
«внешнего баланса»
секторах внутренней
развитии в организм
новременное наруш
ние только внутренн

Глава 11. Нарушения водно-солевого обмена, кислотно-основного состояния и функций почек. Механизмы компенсации

Водно-солевой гомеостазис является необходимым условием нормального функционирования любой живой системы, и поэтому нарушение функций, формирование патологических процессов всегда сопровождаются, а часто и обусловлены нарушениями обмена воды и солей в организме, органе или клетке. Особенности жизнедеятельности организма и регуляции физиологических функций требуют теснейшей взаимосвязи водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния, а основным органом обеспечения как водно-солевого обмена, так и кислотно-основного состояния являются почки. Соответственно, компенсация нарушений водно-солевого и кислотно-основного гомеостазиса взаимосвязана и реализуется при обязательном участии почечных функций, а компенсация нарушения функций почек неизбежно влечет изменения водно-солевого и кислотно-основного гомеостазиса.

11.1. Баланс воды и электролитов. Осмотический гомеостазис

Жизнедеятельность *биологических систем*, являющихся с позиций термодинамики открытыми, требует равновесия или баланса общего поступления веществ и энергии (как экзо-, так и эндогенных) с общим их выведением из системы.

Отсутствие в системе равенства суточного поступления и выведения веществ свидетельствует о нарушении баланса или дисбалансе — основном признаке нарушения гомеостазиса. При этом выделяют два полярных состояния — положительный баланс (когда поступление вещества вместе с его эндогенным образованием превышает выведение этого вещества из системы) и отрицательный баланс (выведение вещества превышает сумму его поступления и образования).

Баланс между поступлением веществ во внутреннюю среду из внешней среды и их выделением из внутренней во внешнюю среду носит название «внешнего баланса». Соотношение содержания воды и веществ в разных секторах внутренней среды получило название *«внутреннего баланса»*. При развитии в организме патологических процессов может иметь место как одновременное нарушение и внешнего, и внутреннего баланса, так и изменение только внутреннего баланса при сохранении внешнего.

Регуляция внешнего баланса осуществляется деятельностью специализированных нейро-гуморальных систем, а также органов, обеспечивающих поступление (легкие, желудочно-кишечный тракт) и выделение (почки, легкие, кожа, желудочно-кишечный тракт и др.) веществ. Внутренний баланс веществ, наряду с зависимостью от нейро-гуморальной регуляции и внешнего баланса, обеспечивается гистогематическими барьерами, функциями мембран и клеток, то есть поддерживается, в основном, механизмами местной, системной и межсистемной саморегуляции.

Поскольку осмолярность любой жидкой среды организма связана с концентрацией в ней электролитов, то есть с особенностями водно-солевого обмена, механизмы компенсации нарушений водно-солевого гомеостазиса одновременно являются и механизмами компенсации расстройств осмотического гомеостазиса. Нарушения внутреннего баланса воды и электролитов, ведущие к изменению осмотического давления жидкой среды, компенсируются с участием местных и внутрисистемных механизмов путем перемещений воды между водными пространствами (по осмотическому градиенту) и/или электролитов (по концентрационному или электрохимическому градиенту), что ведет к выравниванию концентраций и осмолярности между жидкими средами. Этот механизм компенсации бывает достаточен при легких степенях внутреннего водно-солевого дисбаланса.

В то же время при значительном внутреннем и, особенно, внешнем дисбалансе воды и электролитов компенсация становится возможной лишь с участием межсистемных механизмов. При этом изменения осмотического давления плазмы крови воспринимаются центральными и периферическими осморецепторами (натриорецепторами), раздражение последних включает систему осморегуляции, ведущими механизмами которой являются жажда и секреция вазопрессина, способные резко увеличивать потребление или экскрецию воды и тем самым не позволяющие развиться чрезмерной гипер- или гипогидратации внутренней среды. Абсолютные уровни осмоляльности плазмы крови, при которых возникает жажда и секреция вазопрессина, не совпадают, эти уровни называют *порогами* или *установочными точками* осморецепторов. Для возникновения жажды осмотический порог составляет около 295 мосм/кг (превышение этого уровня всего на 10 мосм/кг вызывает нестерпимую жажду), а для увеличения секреции вазопрессина осмотический порог равен в среднем 280 мосм/кг. Максимальный эффект возросшей концентрации вазопрессина проявляется в виде максимальной концентрированности мочи при осмоляльности плазмы, равной примерно 295 мосм/кг, то есть механизм жажды включается при той степени дегидратации, которая уже не может быть компенсирована антидиуретическим эффектом вазопрессина. Баланс общего потребления и потерь воды устанавливается в среднем при осмоляльности плазмы 288 мосм/кг, то есть посередине диапазона порогов жажды и секреции вазопрессина.

Описанный принцип компенсаторного регулирования обеспечивает надежную и быструю компенсацию сдвигов осмотического и водно-солевого гомеостазиса при действии факторов, нарушающих водно-солевой баланс. Например, 400 мл воды, всасывающейся из пищеварительного тракта, снизят осмоляльность плазмы крови всего на 1% (2,9 мосм/кг), но при этом концентрация вазопрессина в плазме уменьшится почти в 2 раза, осмоляльность мочи снизится наполовину, а скорость диуреза возрастет в 2 раза.

Избыток воды быстро экскретируется, и осмоляльность плазмы восстановится.

Существующие в осморегулирующей системе для секреции вазопрессина и жажды пороговые точки осмоляльности плазмы крови могут «перенастраиваться» на несколько процентов при изменениях уровня АД или объема плазмы крови из-за возникающих при этом механо- и волюморецепторных рефлекторных реакций. Более тонкая «настройка» механизмов регуляции осмотического гомеостазиса осуществляется процессами внутрипочечного транспорта натрия и осмотически активных веществ (мочевины). В случаях недостаточной эффективности описанных механизмов компенсации, а также при выраженных нарушениях баланса натрия и ОЦК, в компенсацию изменений осмотического и водно-солевого гомеостазиса вовлекаются другие гуморальные системы, например, ренин-ангиотензин-альдостероновая и натриуретическая (атриопептид).

11.2. Компенсаторные механизмы при водном дисбалансе

Положительный водный дисбаланс носит название *гипергидратации*, а отрицательный — *дегидратации*. При этом состояния гипер- или дегидратации могут относиться к различным водным пространствам организма, то есть быть вне- и внутриклеточными. В зависимости от осмолярности, типы водного дисбаланса подразделяют на изоосмотические, гиперосмотические и гипоосмотические (рис. 11.1). Эти понятия относят к внеклеточной среде организма, но благодаря местным внутрисистемным механизмам компенсации поддерживается осмотическое равновесие между вне- и внутриклеточной средой организма, поэтому изменения осмолярности внеклеточной среды неизбежно сопровождаются аналогичными сдвигами осмотического давления и внутри клеток. Отклонения водного баланса могут быть следствием не только электролитного дисбаланса, но и изменений обмена белков и, соответственно, коллоидно-осмотического (онкотического) давления плазмы крови.

Общие принципы межсистемной компенсации водного дисбаланса заключаются в активации механизмов, обеспечивающих: при дегидратациях — снижение экскреции воды (прежде всего почками) и повышение ее поступления во внутреннюю среду организма; при гипергидратациях — наоборот, увеличение экскреции воды (преимущественно почками) и снижение ее поступления в организм.

Изоосмотическая гипергидратация. Это состояние является наиболее частым проявлением положительного водного баланса с одновременной задержкой NaCl (недостаточность кровообращения, токсикозы беременности, болезнь Кушинга). Поскольку ионы Na^+ и Cl^- являются почти исключительно внеклеточными, при изоосмотической гипергидратации имеет место увеличение лишь объема изотонической жидкости во внеклеточной среде. Перемещений воды между вне- и внутриклеточным пространствами при этом не происходит, то есть механизмы местной внутрисистемной компенсации реализуются только на уровне внеклеточных секторов: кровь/интерстиций. В результате увеличивается объем интерстициального сектора, где депониру-

Рис. 11.1. Виды водного дисбаланса.

По вертикали — осмотическое давление, по горизонтали — объемы секторов жидкой среды.

ется изотоническая жидкость, и формируются отеки тканей. Накопление воды в организме ведет к увеличению массы тела. Внутриклеточное пространство при этом остается без изменений. Общее количество воды и натрия в организме возрастает, но концентрация Na^+ остается в пределах нормы. Несмотря на гипергидратацию, в организме возникает потребность в осмотически свободной воде (не связанной с осмолярной концентрацией электролитов, прежде всего натрия) и нередко появляется жажда. Избыток изотонической жидкости в системе гемоциркуляции может вести к острой сердечно-сосудистой недостаточности, а при наличии патологии почек — и к острой почечной недостаточности.

Примером изоосмотической гипергидратации является внутривенное вливание больших количеств изотонического раствора NaCl. Вследствие гипергидратации внутрисосудистого сектора, происходит уменьшение гематокрита и концентрации плазменных белков. Последнее сопровождается снижением онкотического давления плазмы, что облегчает транспорт воды из внутрисосудистого сектора. Основным межсистемным механизмом компенсации этого вида водного дисбаланса является выведение избытка изоосмотической жидкости почками путем увеличения диуреза. Диуретическая компенсаторная реакция почек есть следствие повышения фильтрационного

давления и рефлект
вие скорости мочео
Гиперосмотическ
стеронизме (синдро
дении больших кол
рокарбоната в посл
таточности. Объем
роста концентраци
ных компенсаторны
странства во внекле
ствие этого, объем
тация), но, поскольк
новится повышенн
белка и эритроцит
рите, в крови повы
сочетания внеклет
цией реализуется к
ции, как правило,
полнительное посту
внеклеточного про
может вести к пов
острой сердечной
мотической гиперг
внутриклеточной д
тации клеток мозга
вплоть до делирия
вого дисбаланса в
путем приема соле
Гипоосмотическа
осмолярной концен
«свободной воды»,
ганизма, прежде в
этого пространства
разведения. Вызва
внеклеточной жид
клеточной гиперги
внутриклеточной ж
ния гипоосмотичес
ного отравления» –
анурией; гипергидр
гической и психиче
нания, судорогам и
дисбаланса может
низмом межсистем
является быстрое н
ние фильтрационн
ви) и резкое угнете
симального разведе
печивают и задерж

давления и рефлекторного угнетения секреции вазопрессина. Несоответствие скорости мочеобразования степени гипергидратации ведет к отекам.

Гиперосмотическая гипергидратация. Возникает при первичном альдостеронизме (синдром Кона), остром гломерулонефрите, внутривенном введении больших количеств гипертонических растворов хлорида натрия, гидрокарбоната в послеоперационный период, особенно при почечной недостаточности. Объем и осмолярность внеклеточного пространства из-за прироста концентрации Na^+ и Cl^- при этом увеличиваются. В результате местных компенсаторных реакций вода перемещается из внутриклеточного пространства во внеклеточное, уравнивая в них осмотическое давление. Вследствие этого, объем внутриклеточного пространства уменьшается (дегидратация), но, поскольку компенсация не является полной, осмолярность становится повышенной в обоих пространствах. Если не происходит потерь белка и эритроцитов из плазмы крови, как это бывает при гломерулонефрите, в крови повышаются гематокрит и концентрация белка. Вследствие сочетания внеклеточной гипергидратации с внутриклеточной дегидратацией реализуется компенсаторная реакция жажды. Эта реакция компенсации, как правило, является неадекватной водному балансу, поскольку дополнительное поступление воды в организм увеличивает повышенный объем внеклеточного пространства, прежде всего внутрисосудистого сектора, что может вести к повышению артериального и венозного давления крови и острой сердечной недостаточности. Формирование в организме гиперосмотической гипергидратации внеклеточного пространства в сочетании с внутриклеточной дегидратацией может проявляться признаками дегидратации клеток мозга — неврологическими и психическими расстройствами вплоть до делирия и комы. Одним из ярких примеров такого водно-солевого дисбаланса в организме является последствие лечение диареи у детей путем приема солевых таблеток.

Гипоосмотическая гипергидратация. Избыток жидкости по отношению к осмолярной концентрации веществ, прежде всего натрия, то есть избыток «свободной воды», равномерно распределяется в водных пространствах организма, прежде всего во внеклеточном, что ведет к увеличению объема этого пространства с одновременной гипонатриемией вследствие эффекта разведения. Вызванное гипонатриемий снижение осмотического давления внеклеточной жидкости вызывает переход воды в клетки, что приводит к клеточной гипергидратации и, соответственно, снижению осмолярности внутриклеточной жидкости. При остром возникновении у человека состояния гипоосмотической гипергидратации формируется симптоматика *«водного отравления»* — рвота, диарея и полиурия, которая может смениться анурией; гипергидратация клеток мозга ведет при этом к развитию неврологической и психической симптоматики — апатии, вялости, нарушению сознания, судорогам и коме. Хроническое развитие этого вида водно-солевого дисбаланса может протекать практически бессимптомно. Основным механизмом межсистемной компенсации гипоосмотической гипергидратации является быстрое нарастание диуреза, причиной которого является увеличение фильтрационного давления (из-за падения осмолярности плазмы крови) и резкое угнетение секреции вазопрессина, что создает условия для максимального разведения мочи. Межсистемные механизмы компенсации обеспечивают и задержку натрия в организме. Так, падение $[Na^+]$ в плазме крови

способствует активации секреции альдостерона и почечной ретенции этого иона. Естественно, что при формировании гипоосмотической гипергидратации при патологии почек или гиперсекреции вазопрессина почечный механизм компенсации реализоваться не может. В таких случаях процесс перемещения воды в интерстициальный сектор и внутриклеточное пространство, повышенное потоотделение и диарея не обеспечивают полноценной компенсации.

Основные причины развития гипоосмотической гипергидратации — введение больших количеств бессолевых растворов больным в послеоперационном периоде, например, 5% раствора глюкозы (при этом глюкоза метаболизирует, а свободная вода остается), цирроз печени, чрезмерная продукция вазопрессина, например, синдром неадекватной секреции вазопрессина. Этот вид водно-солевого дисбаланса характерен также для длительных хронических тяжелых заболеваний (хронические инфекции, алиментарная дистрофия, заболевания печени и др.), приводящих к падению массы тела, гипонатриемии и падению концентрации электролитов в клетках, нарушениям электрогенеза клеточных мембран, что получило название «синдром клеточного нездоровья».

Гипоосмотическая гипергидратация может иметь место при снижении гломерулярной фильтрации в почках при острой и хронической почечной недостаточности, застойной недостаточности кровообращения и циррозе печени, дефиците глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы, аддисоновой болезни, синдроме Барттера (врожденная неспособность канальцев реабсорбировать Na^+ и K^+ в сочетании с повышенной продукцией ренина и альдостерона).

Изоосмотическая дегидратация. К такому виду дисбаланса приводит потеря организмом как воды, так и хлоридных и бикарбонатных солей Na^+ и K^+, то есть *изотонической жидкости*. Происходящее при этом уменьшение объема плазмы крови компенсируется перемещением воды из интерстициального сектора, что вызывает уменьшение объема внеклеточного пространства в целом. Поскольку уменьшение объема внеклеточной жидкости не сопровождается изменением осмотического давления, объем и осмотическое давление внутриклеточного пространства остаются без изменений. При изоосмотической дегидратации происходят потери кровью не белков и эритроцитов, а лишь электролитов и воды, соответственно в крови отмечается увеличение концентрации белка и гематокрита. Из-за уменьшения объема плазмы крови возникают нарушения как системной гемодинамики, так и микроциркуляции. Артериальное и венозное давление снижаются, появляется тахикардия и предрасположенность к ортостатическому коллапсу. Межсистемные компенсаторные реакции, реализуемые в ответ на сокращение ОЦК и уменьшение АД, ведут к повышению симпатического тонуса и возрастанию секреции вазопрессина, активации РААС, что обеспечивает почечную ретенцию воды и натрия. Избыточная активация этих компенсаторных механизмов способствует олигурии, уменьшению натриуреза, нарушению микроциркуляции. Последнее усугубляется сгущением крови и повышением ее вязкости.

При изоосмотической дегидратации может иметь место нарушение *кислотно-основного состояния*. Преобладание в тканях анаэробного гликолиза, вызванное нарушениями кровообращения и циркуляторной гипоксией, при-

водит к появлению нереспираторного ацидоза, при этом калий выходит из клеток и формируется гиперкалиемия. Если потери изотонической жидкости происходят через желудочно-кишечный тракт, сдвиги кислотно-основного состояния могут быть противоположными в зависимости от зоны потери жидкости. Так, при рвоте, то есть потере H^+-ионов из просвета желудка, возникает выделительный алкалоз, а при диарее и кишечных свищах потери HCO_3^- приводят к выделительному ацидозу.

Наиболее частыми причинами изотонической дегидратации у человека являются холера (резкая степень дегидратации с явлениями шока носит название холерного алгида), диарея, повторные рвоты, особенно в сочетании с непроходимостью кишечника, частые аспирации и промывания кишечных свищей, кровотечения, ожоговая транссудация плазмы в глубокие слои кожи и через раневую поверхность, интенсивная терапия диуретиками при бессолевой диете.

Гиперосмотическая дегидратация. Такой вид водного дисбаланса возникает при дефиците поступления воды в организм, а также в случаях, когда потери воды превышают потери солей или при потерях свободной от электролитов воды. Классическим примером этого типа дисбаланса является пребывание человека в пустыне, когда недостаток воды для питья сочетается с повышенными *перспирационными* (через кожу и дыхательные пути) потерями воды. Недостаточное поступление воды в организм может быть следствием отсутствия чувства жажды при патологии диэнцефальной области головного мозга, нарушений режима кормления и ухода за детьми грудного возраста и больными при потере сознания, нарушений глотания. Избыточные потери воды организмом человека происходят при гипервентиляции, лихорадке, полиурической стадии острой почечной недостаточности, сахарном и несахарном диабете.

Водный дефицит вызывает повышение осмотического давления плазмы крови, при этом во внутрисосудистый сектор вода начинает перемещаться из интерстициального сектора, где, соответственно, также происходит повышение осмотического давления. Поступления в кровь интерстициальной воды недостаточно для компенсации гиперосмоляльности и уменьшения объема плазмы, концентрация Na^+ и белка в ней повышены. Гематокрит меняется мало, так как эритроциты сморщиваются и их объем уменьшается. Следствием гиперосмоляльности интерстициального сектора, вызванной перемещением воды в кровь, является выход воды из внутриклеточного пространства, что приводит к повышению осмотического давления и снижает объем и внутриклеточной жидкости. Таким образом, при гиперосмотической дегидратации происходит уменьшение объемов и вне-, и внутриклеточного пространств с одновременным ростом в них осмотического давления. Следствием дегидратации клеток, особенно головного мозга, и нарушений электрогенеза являются неврологические и психические расстройства — слабость, апатия, сонливость, адинамия, нарушения сознания, галлюцинации, судороги, гипертермия.

Ведущими межсистемными механизмами компенсации этого типа дисбаланса являются сильная жажда и активация секреции вазопрессина, вызываемые повышением осмолярности плазмы крови и осморефлексами. При недостаточной эффективности этих компенсаторных механизмов в случаях резко выраженной степени дегидратации происходит уменьшение объема

крови и повышение ее вязкости, вследствие чего нарушается системная гемодинамика и микроциркуляция в тканях, снижается АД и диурез, вплоть до анурии; выделяющаяся моча имеет высокую плотность и концентрацию мочевины.

Гиперосмотическая дегидратация — частый спутник сахарного диабета, при этом она носит название *гипермолярного некетоацидотического синдрома*. При умеренно выраженном сахарном диабете сниженного количества инсулина достаточно для предупреждения кетоацидоза, но недостаточно для устранения гипергликемии и, соответственно, осмотического диуреза. Следствием последнего является уменьшение объема внеклеточной жидкости, повышение ее осмолярности, клеточная дегидратация, в том числе и головного мозга, и возможность развития гипермолярной гипергликемической некетонемической комы с олигурией и азотемией.

Гипоосмотическая дегидратация. При этом виде дисбаланса в организме возникает истинный дефицит Na^+, как правило связанный с избыточной потерей хлорида натрия при чрезмерном потоотделении, осмотическом диурезе. Классическим клиническим примером гипоосмотической дегидратации является потеря натрия организмом при болезни Аддисона, то есть надпочечниковой недостаточности.

Поскольку NaCl содержится, в основном, во внеклеточном пространстве, именно здесь и снижается прежде всего осмотическое давление и вода начинает перемещаться во внутриклеточное пространство с относительно более высоким осмотическим давлением. Следствием компенсаторного перераспределения воды является одновременное уменьшение объема внеклеточного пространства (дегидратация) и увеличение объема внутриклеточного пространства (гипергидратация), а осмолярность в обоих пространствах оказывается сниженной.

Избыток поступления воды в клетки сказывается прежде всего на деятельности клеток головного мозга — отмечается апатия, сонливость, заторможенность, при прогрессировании отека мозга — судороги и кома. Перемещение воды из внутрисосудистого и интерстициального секторов во внутриклеточное пространство ведет к уменьшению объема циркулирующей плазмы крови, снижается центральное венозное и артериальное давление.

Межсистемные механизмы компенсации гипоосмотической дегидратации не всегда эффективны. Из-за клеточной гипергидратации и уменьшения осмолярности плазмы чувство жажды отсутствует. Если причиной этого вида дисбаланса является не патология надпочечников, а избыточное потоотделение или осмотический диурез, ведущей межсистемной реакцией компенсации является повышение секреции альдостерона, вызванное как снижением $[Na^+]$ в плазме крови, так и активацией РААС при уменьшении АД. Секреция вазопрессина меняется мало, так как механизму стимуляции секреции гормона (гиповолемия и падение АД) противодействует механизм угнетения его секреции (падение осмолярности внеклеточной жидкости). Однако при достаточной эффективности альдостеронового механизма компенсации, приводящего к почечной ретенции натрия и восстановлению концентрации этого катиона в крови, происходит вовлечение и компенсаторного усиления секреции вазопрессина, что способствует реабсорбции воды в почках и полноценной компенсации гиповолемии. При гипоосмотической дегидратации, вызванной недостаточностью гормонов коры надпочечников

(болезнь Аддисона),
фективна.

Водный дисбалан
кия). Причинами ги
говая болезнь, альбу
щение); 2) превали
цизм, использовани
шенная проницаемо
доз, гипоксия, шок,
солевых безбелковы
(патология печени,
достаточное воспол
ния энтерального пи
Следствием гипоон
судистым и интерст
фильтруется из кров
кают отеки, а объем
ет. Поскольку пере
ного пространства,
этом не меняется.
может приводить к
ления, нарушениям
кающая как реакци
зии, малоэффективн
циркуляции в тканя

Водный дисбалан
ронкия). Причинами
зование концентрир
дефицит жидкости в
дистой стенки под
перераспределение
торами, когда вода п
нию объема плазмы
ного сектора вызыв
сти и выход воды из
воживания клеток и
дит. Межсистемные
перераспределения о
таточны, чтобы пре
плению воды во вну
ляльности плазмы к

11.3. Компе
при эл

Нарушения балан
водного дисбаланса
дисбаланса натрия,
тическая гипергидра

(болезнь Аддисона), компенсация водно-электролитного дисбаланса неэффективна.

Водный дисбаланс при снижении онкотического давления плазмы (гипоонкия). Причинами гипоонкии могут быть: 1) значительные потери белка (ожоговая болезнь, альбуминурия, гнойно-септические процессы, раневое истощение); 2) превалирование катаболизма в белковом обмене (гиперкортицизм, использование белка в качестве энергетического материала); 3) повышенная проницаемость сосудистой стенки для белковых соединений (ацидоз, гипоксия, шок, токсемия); 4) использование значительных количеств солевых безбелковых растворов для инфузии; 5) нарушения синтеза белка (патология печени, интоксикации, дефицит тиреоидных гормонов); 6) недостаточное восполнение потерь белка (невозможность или грубые нарушения энтерального питания, недостаток белка при парентеральном питании). Следствием гипоонкии является перераспределение воды между внутрисосудистым и интерстициальным секторами внеклеточного пространства: вода фильтруется из крови в интерстициальный сектор, его объем растет, возникают отеки, а объем внутрисосудистого сектора, то есть плазмы крови падает. Поскольку перемещение воды происходит между секторами внеклеточного пространства, объем внутриклеточного пространства, как правило, при этом не меняется. Уменьшение объема плазмы и, соответственно, крови может приводить к снижению артериального и центрального венозного давления, нарушениям микроциркуляции в тканях. Активация РААС, возникающая как реакция компенсации гиповолемии и артериальной гипотензии, малоэффективна, так как способствует утяжелению нарушений микроциркуляции в тканях.

Водный дисбаланс при повышении онкотического давления плазмы (гиперонкия). Причинами гиперонкии могут быть: 1) диспротеинемии; 2) использование концентрированных высокомолекулярных средств для инфузии; 3) дефицит жидкости в сосудистом русле; 4) уменьшение проницаемости сосудистой стенки под влиянием гормонов. Следствием гиперонкии является перераспределение воды между интерстициальным и внутрисосудистым секторами, когда вода переходит из тканей в плазму крови, что ведет к повышению объема плазмы и в целом крови. Уменьшение объема интерстициального сектора вызывает слабое повышение осмоляльности тканевой жидкости и выход воды из внутриклеточного пространства, однако значимого обезвоживания клеток и повышения в них осмотического давления не происходит. Межсистемные компенсаторные реакции в виде внутрисосудистого перераспределения объемов крови, ее депонирования, как правило, достаточны, чтобы предотвратить повышение уровня АД. Избыточному поступлению воды во внутрисосудистый сектор препятствует и снижение осмоляльности плазмы крови (эффект разведения).

11.3. Компенсаторные механизмы при электролитном дисбалансе

Нарушения баланса электролитов у человека нередко является следствием водного дисбаланса в организме. Такая взаимосвязь, прежде всего, касается дисбаланса натрия, поскольку гиперосмотическая дегидратация и гипоосмотическая гипергидратация, являясь следствием водного дисбаланса, неизбеж-

но сопровождаются гипер- или гипонатриемией. Гипер- или дегидратация внутриклеточного пространства, как правило, ведут, соответственно, к уменьшению или повышению содержания внутриклеточных ионов, прежде всего, калия. Вместе с тем, изменения концентрации электролитов в крови отражают лишь проявления внутреннего дисбаланса, и на их основании не всегда можно говорить о дефиците или избытке иона в организме, то есть внешнем дисбалансе. Как правило, сдвиги содержания электролитов в плазме крови являются следствием недостаточности компенсаторных процессов, реализуемых с помощью трех основных механизмов: 1) изменения всасывания ионов в желудочно-кишечном тракте, 2) перераспределения ионов между вне- и внутриклеточной средами, в том числе их депонирования в тканях, 3) изменения экскреции ионов из организма, прежде всего через почки. Электролитный гомеостазис необходим организму для обеспечения фундаментальных свойств клеток (метаболизм, регенерация, возбудимость, специфические функции), а также их регуляции и саморегуляции, поэтому его нарушения ведут к тяжелейшим расстройствам жизнедеятельности клеток и организма в целом.

Дисбаланс натрия. Внешний дисбаланс натрия может проявляться в виде положительного (когда выделение натрия меньше его поступления в организм) и отрицательного дисбаланса (когда выделение катиона превышает его поступление). Как правило, положительный дисбаланс натрия ведет к увеличению, а отрицательный дисбаланс катиона вызывает снижение объема плазмы крови.

У здорового человека основная часть поступившего за сутки в организм натрия (155 ммоль) выводится почками (150 ммоль) за счет разности между количеством фильтруемого и реабсорбируемого иона (рис. 11.2), составляющей около 0,6% фильтрационной загрузки нефронов. Из показанных на рис. 11.2. значений видно, что нарушение любого из процессов (скорости клубочковой фильтрации, реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, петле Генле, дистальных канальцах и собирательных трубочках) неизбежно должно вести к дисбалансу между поступлением натрия в организм и его экскрецией. Таким образом, ведущей и наиболее мощной причиной дисбаланса натрия является нарушение деятельности почек. Около 5 ммоль поступившего в организм натрия выводится через желудочно-кишечный тракт и потовые железы. Уменьшение выведения катиона этими путями не в состоянии привести к дисбалансу благодаря немедленной компенсаторной реакции почек, тогда как потери натрия через желудочно-кишечный тракт и кожу, особенно резкие, ведут к снижению фильтрационной загрузки натрием нефронов и, как следствие, могут вызвать дефицит катиона в организме.

Повышенный уровень натрия в крови, например при избыточном его потреблении, вызывает рост осмолярности плазмы крови. Компенсаторные реакции при этом направлены на восстановление осмотического давления плазмы крови за счет поступления в нее воды, что увеличивает ОЦК и может приводить к повышению АД. Избыток натрия устраняется ростом почечной экскреции катиона: 1) за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации и фильтрационной загрузки нефронов, 2) благодаря падению канальцевой реабсорбции натрия (рис. 11.3). Повышение скорости клубочковой фильтрации при избыточном поступлении натрия, очевидно, связано с гидремией, вызывающей увеличение ОЦК и АД, гидростатического

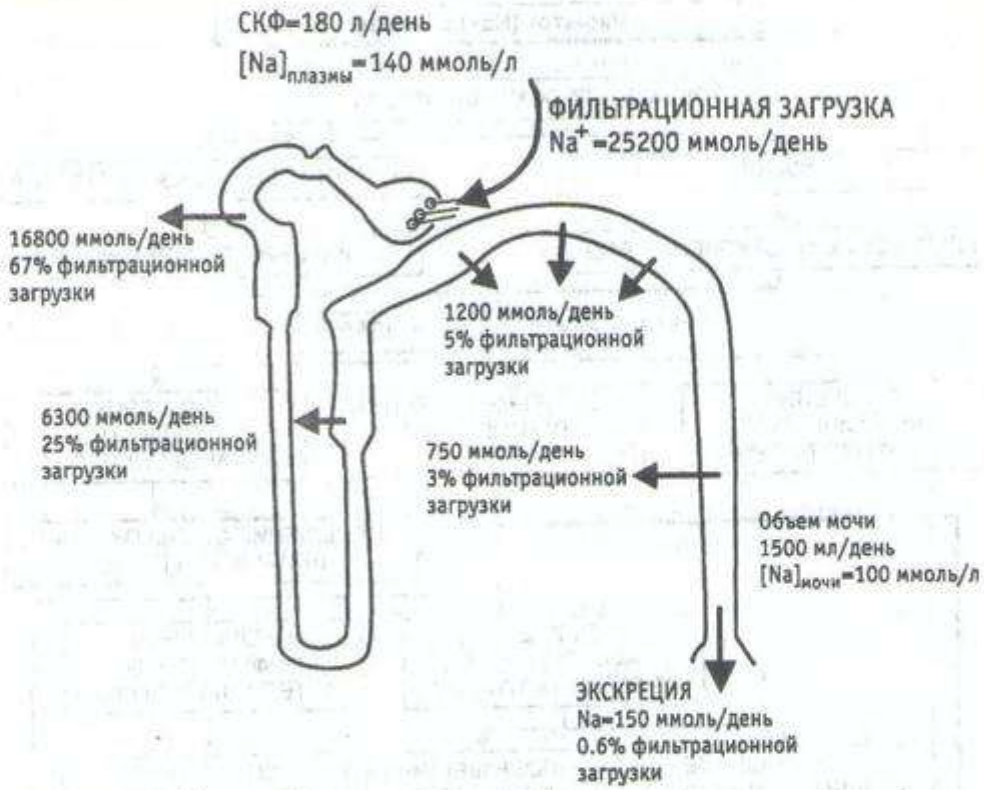


Рис. 11.2. Почечные процессы, обеспечивающие поддержание баланса натрия.

Прямые стрелки и цифры — транспорт натрия (реабсорбция, экскреция) в разных отделах нейрона. СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

давления в капиллярах клубочка, а также снижение онкотического давления плазмы крови, что в результате приводит к росту фильтрационного давления в клубочках.

Снижение канальцевой реабсорбции натрия при избыточной концентрации катиона в крови есть следствие компенсаторного угнетения РААС и, соответственно, секреции альдостерона, активации секреции атриопептида (предсердный натриуретический гормон) и сдвига уравнения Старлинга в окружающих канальцы кровеносных капиллярах (рост гидростатического давления, снижение онкотического давления), уменьшающего переход воды из почечного интерстиция в кровь и, соответственно, транспорт натрия из просвета канальцев. Под влиянием экстраренальных (симпатический тонус) и внутрипочечных (ренин-ангиотензин) механизмов регуляции происходит перераспределение кровотока: он повышается в суперфициальных нефронах и снижается в юкстамедуллярных нефронах. Юкстамедуллярные нефроны, как известно, более интенсивно, чем суперфициальные, задерживающие натрий, при снижении кровоснабжения меньше удерживают натрий, а суперфициальные — напротив, более интенсивно его выводят.

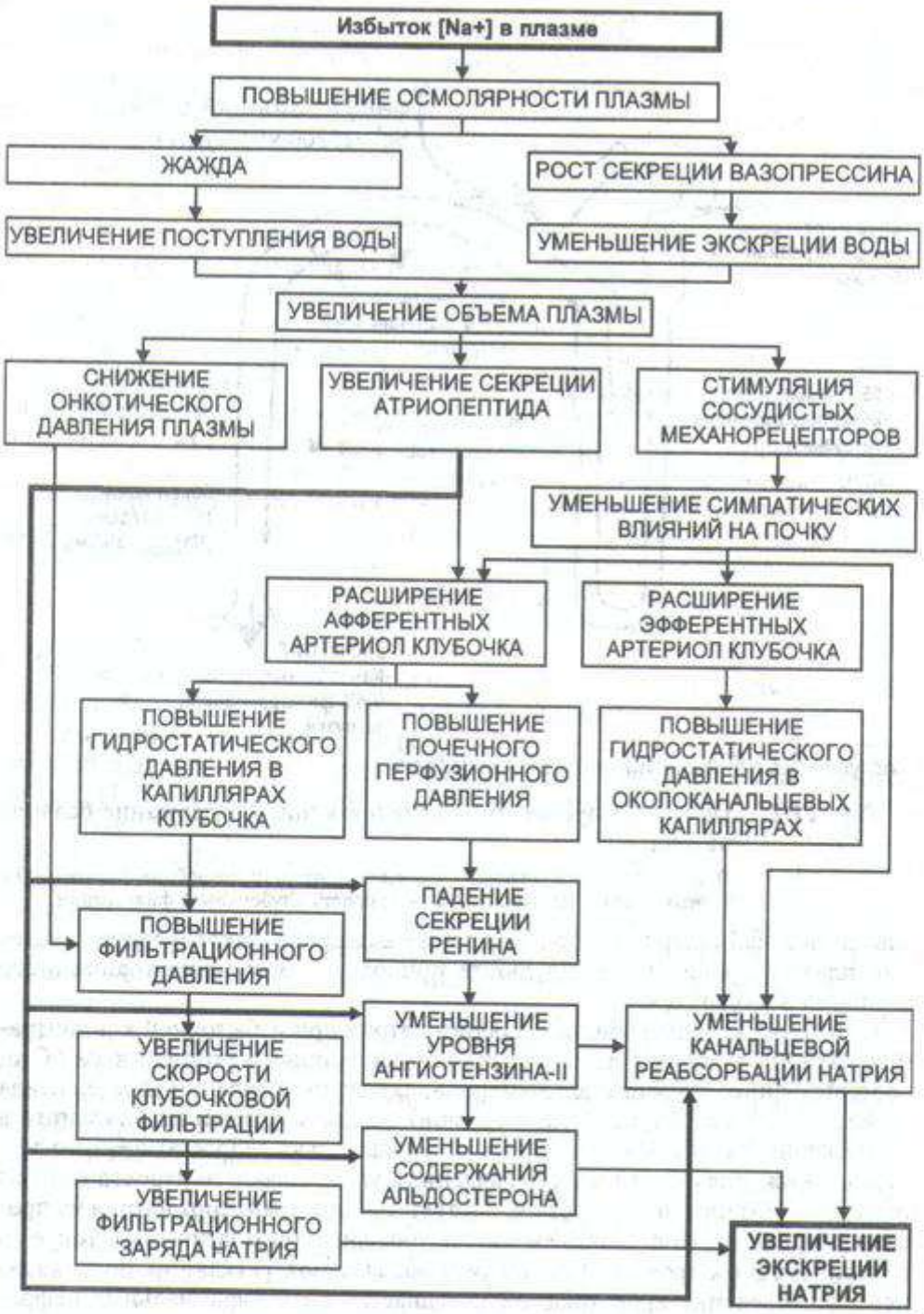


Рис. 11.3. Механизмы компенсаторного повышения экскреции натрия при гипернатриемии.

Толстыми стрелками выделены эффекты атриопептида (предсердного натриуретического гормона).

Избыток натрия
Абсолютный избы
ления в организм
временное потреб
его выведения обы
трий соответственн
ем избыточных кол
систем компенсаци
нарушения функци
ность, артериальна
жет явиться следст
пациенту раствор
функции почек. На
ка в организме от
альдостеронизме (
ром гломерулонеф
синдромом, болезн
руальном периоде
Абсолютный из
изоосмотической и
гипергидратации и
Относительный
воды и обычно воз
относительного изб
в организм, ее по
место занимает изб
диурезе (например
ности продукции и
ханизмов концентр
Одним из класс
генезе которых вед
в почечных каналь
Основные груп
недостаточность, и
вызывающим абсол
Дефицит натрия
ным. Абсолютный д
потерях в случаях д
же применении мо
трия вместе с хлори
ности канальцев по
ковой недостаточно
чительные потери н
поликистозе, полиу
ческой почечной н
состояний — сольт
дегидратация може
При абсолютно
поосмотическая дег

я экскреции натрия

тида (предсердного на-

Избыток натрия в организме может быть *абсолютным* и *относительным*. Абсолютный избыток натрия является следствием повышенного его поступления в организм и (или) недостаточного выведения. Избыточное кратковременное потребление алиментарного натрия при нормальных условиях его выведения обычно не влечет за собой дисбаланса катиона, так как натрий соответственно больше выводится из организма. Длительный же прием избыточных количеств натрия может вести к нарушению эффективности систем компенсации натриевого баланса и становиться одним из факторов нарушения функций сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и т. п.). Абсолютный избыток натрия может явиться следствием недостаточно контролируемой в клинике инфузии пациенту растворов хлорида или бикарбоната натрия при недостаточности функции почек. Нарушение экскреции натрия и, как следствие, его задержка в организме отмечается при первичном (синдром Кона) и вторичном альдостеронизме (цирроз печени, недостаточность кровообращения), остром гломерулонефрите, хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом, болезни Кушинга, терапии глюкокортикоидами, в предменструальном периоде и при беременности.

Абсолютный избыток натрия может отмечаться у человека в условиях изоосмотической и гиперосмотической гипергидратации, гипоосмотической гипергидратации и даже при гиперосмотической дегидратации.

Относительный избыток натрия есть, как правило, следствие дефицита воды и обычно возникает при дегидратации. Среди причин дегидратации и относительного избытка катиона, помимо ограниченного поступления воды в организм, ее потерь через кожу и желудочно-кишечный тракт, важное место занимает избыточное выведение воды через почки при осмотическом диурезе (например, из-за гипергликемии и глюкозурии) и при недостаточности продукции или эффективности вазопрессина, то есть нарушении механизмов концентрирования мочи.

Одним из классических проявлений избытка натрия являются отеки, в генезе которых ведущую роль играет повышение реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах с последующей их задержкой в организме.

Основные группы патологии, сопровождающейся отеками (сердечная недостаточность, цирроз печени и нефротический синдром), относятся к вызывающим абсолютную задержку натрия в организме.

Дефицит натрия, как и избыток, может быть *абсолютным* и *относительным*. Абсолютный дефицит натрия отмечается у человека при его избыточных потерях в случаях диареи, рвоты, хирургического дренажа кишечника, а также применении мощных салуретиков. Избыточные потери организмом натрия вместе с хлоридами и калием имеют место при врожденной недостаточности канальцев почек, носящей название синдрома Барттера, надпочечниковой недостаточности с дефицитом альдостерона (болезнь Аддисона). Значительные потери натрия происходят при патологии почек — пиелонефрите, поликистозе, полиурической фазе острой почечной недостаточности, хронической почечной недостаточности, что нашло отражение в названии таких состояний — сольтеряющая почка. Дефицит натрия и сопровождающая его дегидратация может явиться причиной почечной недостаточности.

При абсолютном первичном дефиците натрия у человека возникает гипоосмотическая дегидратация, основные проявления которой описаны выше.

Компенсаторные реакции, формирующиеся при снижении концентрации натрия в плазме крови и уменьшении ее осмотического давления направлены, во-первых, на восстановление осмолярности и поэтому вызывают усиленное выведение воды из организма с уменьшением объема плазмы, то есть ведут к дегидратации (рис. 11.4). Во-вторых, компенсаторные реакции способствуют ограничению почечной экскреции натрия и увеличению его потребления (солевой аппетит).

Относительный дефицит натрия является следствием избытка «свободной» воды и разведения концентрации натрия, при этом, как правило, отмечается гипоосмотическая гипергидратация. Гипонатриемия «разведения»

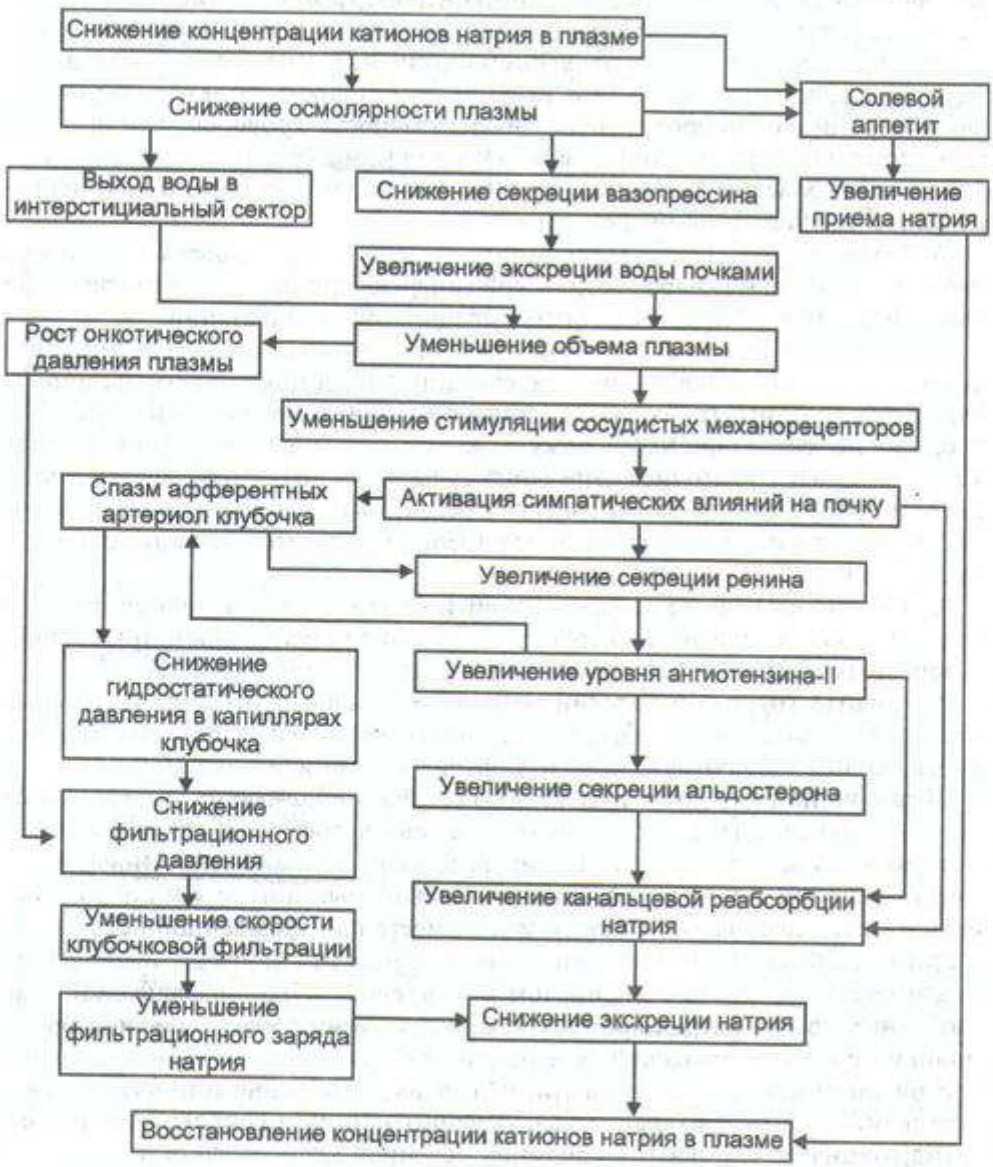


Рис. 11.4. Механизмы компенсации гипонатриемии.

кении концентрации
давления направле-
этому вызывают уси-
объема плазмы, то
енсаторные реакции
ия и увеличению его

ем избытка «свобод-
ом, как правило, от-
риемия «разведения»

может сочетаться и с абсолютным дефицитом натрия. Даже при гиперосмотической дегидратации возможен абсолютный дефицит натрия в организме, если происходят значительные потери соли и еще больше — воды, либо потери жидкости сочетаются с уменьшенным поступлением натрия в организм. При хронических заболеваниях у истощенных больных сниженная концентрация натрия в крови обеспечивает соответственно низкое осмотическое давление из-за перестройки механизмов осморегуляции, в основе которой лежит повышенная секреция вазопресина.

Дисбаланс калия. Внешний баланс катиона составляют поступление и выведение примерно 100 ммоль калия в сутки, при этом поступает калий в составе пищи (мясопродукты, картофель, фрукты), а выделяется преимущественно через почки, хотя величина потерь калия через желудочно-кишечный тракт существенно выше, чем для натрия. Особенно значимым становится выделение калия с фекальными массами при недостаточности почек (до 35% от поступившего за сутки). Ведущую роль в поддержании внешнего баланса калия играют почки. Независимо от величины поступления K^+ в организм, от 80 до 90% профильтровавшего в клубочках иона реабсорбируется в проксимальных канальцах и петле Генле. В то же время в дистальных канальцах и собирательных трубочках процессы реабсорбции и секреции K^+ обеспечивают изменение его выделения в зависимости от поступления в организм. Так, избыток поступившего в организм калия сравнительно быстро (в течение часов) выводится из организма с мочой за счет более интенсивного захвата K^+ из плазмы через базолатеральные мембраны клеток канальцевого эпителия с участием K-Na-АТФазы, увеличения секреции альдостерона и активации канальцевой секреции (рис. 11.5). В то же время для компенсации дисбаланса калия при недостаточном его поступлении в организм требуется от трех до четырех недель, чтобы почки адекватно калиевому дефициту стали усиленно реабсорбировать калий из мочи. Внутренний ба-

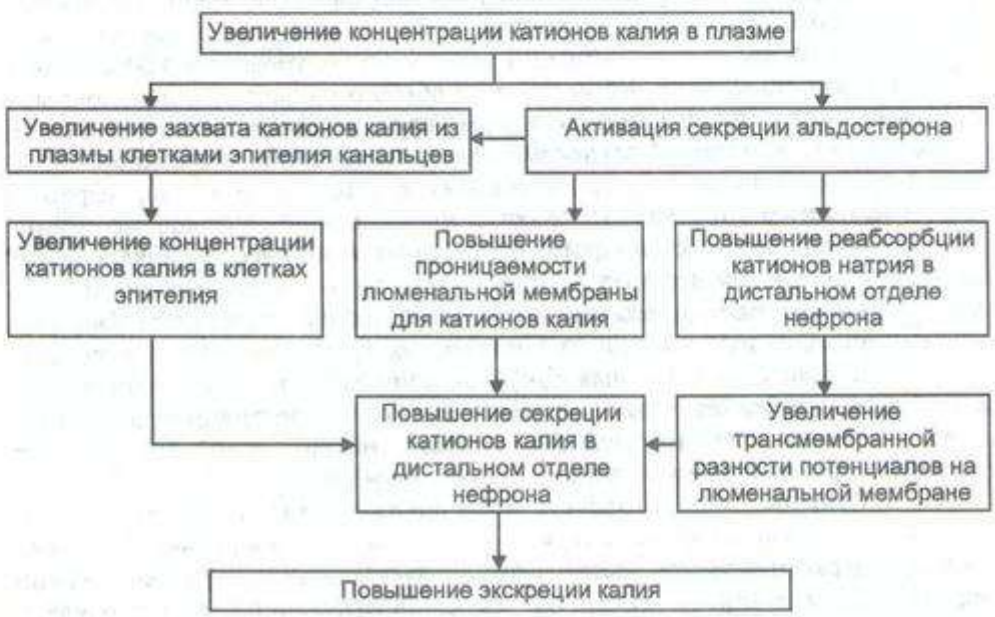


Рис. 11.5. Механизмы увеличения экскреции калия при компенсации гиперкалиемии.

ланс калия поддерживает примерно в 30 раз более высокую концентрацию иона внутри клеток, в организме общее содержание калия в 58 раз выше внутри клеток, чем во внеклеточной среде. Внутренний баланс зависит от сопряженного трансмембранного перемещения ионов Na^+, K^+ и протонов.

Избыточные потери K^+ мышечными клетками при интенсивной физической работе, происходящие из-за временного кислородного и энергетического дефицита, компенсируются метаболическими эффектами активно секретируемого в кровь адреналина, через β_2-адренорецепторы активирующего транспорт калия в клетки.

Повышенный уровень калия в крови или гиперкалиемия может быть следствием внепочечных и почечных причин. К внепочечным причинам относят инсулиновую недостаточность, состояния массивного разрушения или распада клеток (цитолиз, травмы), ацидоз. В этих случаях рост калия во внеклеточной среде обусловлен его поступлением из клеток. Компенсация этих типов гиперкалиемии осуществляется почками, постепенно повышающими экскрецию катиона. Почечные причины гиперкалиемии (почечная недостаточность, низкий уровень секреции ренина и стимуляции ангиотензином коры надпочечников или неэффективность альдостерона) вызывают снижение экскреции калия и его задержку в организме. Во всех случаях гиперкалиемии, кроме состояний дефицита или неэффективности альдостерона, ведущей компенсаторной реакцией организма является активация секреции альдостерона, обусловленная прямым стимулирующим эффектом избытка K^+ на клетки клубочковой зоны коры надпочечников.

Выраженная гиперкалиемия (6 ммоль/л и выше) проявляется нарушениями деятельности возбудимых тканей — слабостью и параличом мышц (нарушения электрогенеза и нейромышечной передачи), расстройствами ритма сердца.

Дефицит калия в организме человека может быть как *общим*, при уменьшении содержания катиона и внутри, и вне клеток, так и *внеклеточным*, когда калий перемещается в клетки и снижается его уровень в плазме крови.

Общий или тотальный дефицит калия обычно связан: 1) с избыточными потерями иона с мочой при повышенной продукции минералокортикоидов (первичный и вторичный альдостеронизм), назначении диуретиков, введении в организм больших доз антибиотиков типа гентамицина, дефиците Mg^{++} (недостаток Mg^{2+} влечет выход из клеток калия и истощение внутриклеточных запасов K^+), синдроме Барттера, метаболическом алкалозе, почечном канальцевом ацидозе; 2) с повышенными потерями калия с желудочным и кишечным содержимым при рвоте, диарее, ворсинчатой аденоме кишечника, злоупотреблении слабительными препаратами; 3) с повышенными потерями иона с кожных покровов при ожогах и чрезмерном потоотделении; 4) с недостаточным поступлением калия в организм при хроническом голодании, парентеральном питании с низким содержанием калия, особенно при инфузии растворов глюкозы с инсулином.

Формирование общего дефицита калия при метаболическом алкалозе обусловлено избыточными потерями калия с мочой, поскольку в условиях метаболического алкалоза растет почечная экскреция бикарбонатного аниона (HCO_3^-), а одним из катионов, его сопровождающих, является калий. Кроме того, повышенная экскреция HCO_3^- повышает канальцевую секре-

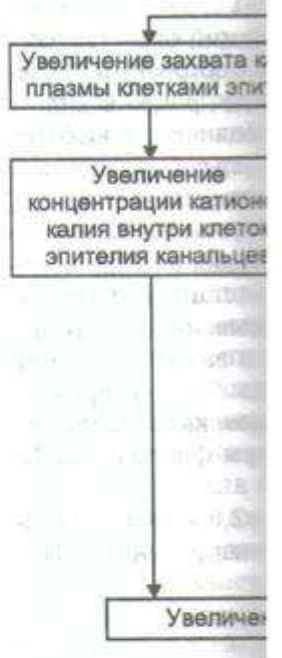


Рис. 11.6. Механ

точная экскреция
реабсорбируется ио
ганизма.

Внеклеточный де
ме крови ниже 3,8
честв жидкости по
нием калия в клет
щением внутрь кл
что связано с обме
хвата клетками ио
при стимуляции β_2
Активирует захват
клеток при общем
лении солями бари

Дефицит калия
возбудимых тканей
легких, энцефалоп
ца), нарушения пр

цию калия (рис. 11.6). При почечном канальцевом ацидозе как неадекватная реабсорбция профильтровавшегося HCO_3^- (проксимальный ацидоз), так и недостаточная дистальная канальцевая секреция H^+-ионов, а значит избы-

Рис. 11.6. Механизмы повышения почечной экскреции калия при алкалозе.

точная экскреция HCO_3^- (поскольку на каждый секретированный H^+-ион реабсорбируется ион HCO_3^-) ведут к избыточному выделению калия из организма.

Внеклеточный дефицит калия, то есть снижение его концентрации в плазме крови ниже 3,8 ммоль/л, связан либо с введением в кровь больших количеств жидкости после дегидратации (эффект разведения), либо с перемещением калия в клетки. Наиболее типично перераспределение калия со смещением внутрь клеток при респираторных и нереспираторных алкалозах, что связано с обменом ионов водорода на калий и натрий. Увеличение захвата клетками ионов калия происходит под влиянием избытка инсулина и при стимуляции β_2-адренорецепторов клеточных мембран катехоламинами. Активирует захват калия клетками и дофамин. Перемещение калия внутрь клеток при общем положительном балансе катиона происходит при отравлении солями бария.

Дефицит калия проявляется прежде всего в нарушениях деятельности возбудимых тканей — слабость скелетных мышц и нарушение вентиляции легких, энцефалопатия, аритмии (вплоть до фибрилляции желудочков сердца), нарушения проводимости (вплоть до атриовентрикулярной блокады),

типичные признаки на ЭКГ, нарушения моторики кишечника (вплоть до динамической непроходимости). Как правило, возникает нарушение секреции инсулина в ответ на сахарную нагрузку. У человека при дефиците калия происходит формирование алкалоза, нарушение почечных функций вплоть до развития диффузного интерстициального нефрита и хронической почечной недостаточности.

Дисбаланс двухвалентных катионов (Ca^{++} и Mg^{++}). Кальций является важнейшим катионом организма, участвующим не только в построении скелета, но и обеспечивающим многочисленные физиологические процессы вплоть до роли вторичного посредника в клетках. Наибольшие количества кальция содержатся в виде оксиапатита в скелете, что представляет собой основное депо катиона, откуда он может быть мобилизован в жидкости внутренней среды при недостаточном поступлении в организм, либо, наоборот, где он резервируется при избыточном содержании. Уровень кальция в крови относится к числу жестко регулируемых физиологических констант и определяется тремя основными процессами: интенсивностью всасывания в желудочно-кишечном тракте, депонированием в костной ткани и выделением почками с мочой (рис. 11.7). Эти процессы гомеостазиса кальция регулируются тремя гормонами — паратирином околощитовидных желез, кальцитонином щитовидной железы и кальцитриолом почек (см. «Основы физиологии человека», том I, глава 5).

Концентрация кальция в плазме крови составляет 2,3–2,6 ммоль/л, больше половины которой (1,34 ммоль/л) приходится на ионизированную фор-

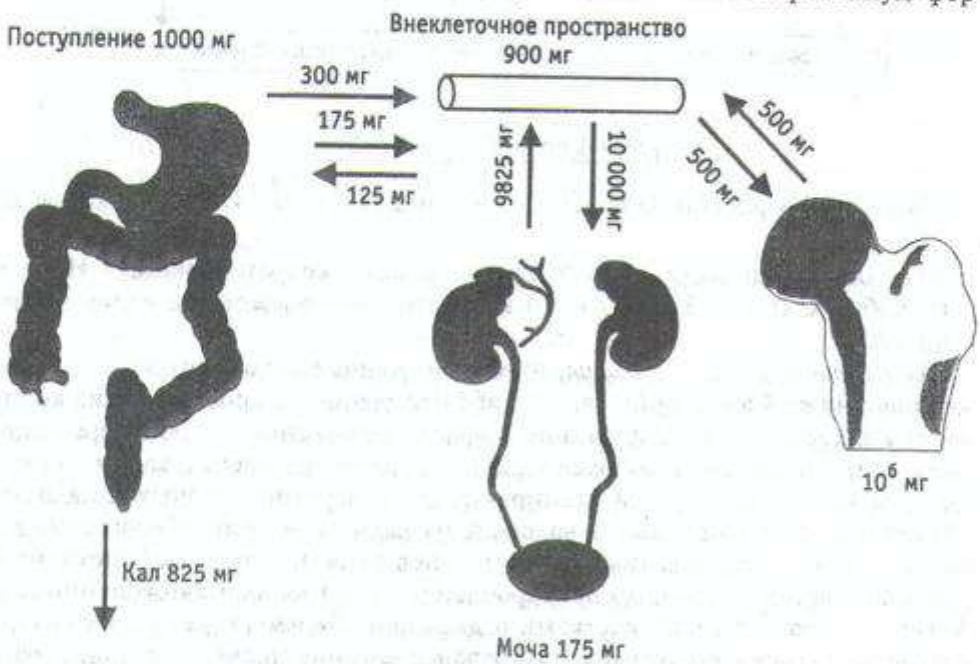


Рис. 11.7. Основные параметры суточного баланса и распределения кальция в организме.

му (Ca^{++}), являющуюся физиологически активной. Около 1 ммоль/л кальция плазмы находится в комплексных соединениях с альбумином. Увеличение или уменьшение связывания кальция с белками крови является основной внутрисистемной компенсаторной реакцией при избытке или недостатке катиона, меняющей уровень ионизированного, то есть физиологически активного иона. *Гипокальциемия* — снижение содержания общего кальция в плазме крови до уровней менее 2,25 ммоль/л, *гиперкальциемия* — повышение содержания общего кальция более 2,63 ммоль/л.

Основной причиной гиперкальциемии является *первичный* или *вторичный гиперпаратиреоз*. Первичный гиперпаратиреоз, как правило, является следствием аденомы околощитовидных желез. В крови в этом случае, кроме повышенного уровня кальция и паратирина, имеет место снижение содержания неорганического фосфора и Cl^-, в почках уменьшена реабсорбция Na^+, HCO_3^-, что ведет к умеренному ацидозу, повышающему ионизацию кальция крови из-за нарушения связи Ca^{++} с белками. Ионизированный Ca^{++} при этом может возрастать до 4,25 ммоль/л, что нередко влечет за собой развитие гиперкальциемического криза с высокой летальностью. Гиперкальциемический криз проявляется рвотой и полиурией (первичная компенсаторная реакция по выведению избытка катиона), однако вследствие потерь воды и натрия возникает дегидратация внеклеточного пространства, еще усиливающая гиперкальциемию. Как следствие дегидратации возникает жажда и анурия. Избыток ионизированного кальция нарушает функции возбудимых структур, что влечет за собой снижение нервно-мышечной проводимости, мышечную слабость, острую сердечную и сосудистую недостаточность и в терминальных стадиях коллапс, остановку дыхания и сердца.

Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой чрезмерную компенсаторную реакцию околощитовидных желез на длительную гипокальциемию, например, при хронической почечной недостаточности, сопровождающейся избыточными потерями кальция. Компенсаторная реакция околощитовидных желез при этом проявляется их гиперплазией и гиперфункцией. Уровень паратирина при этом может быть даже более высоким, чем при первичном гиперпаратиреозе.

Гиперкальциемия может быть также следствием множественных костных метастазов опухолей, болезни Педжета, костных сарком, множественной меланомы, чрезмерного введения кальция или витамина D (а также повышенной чувствительности к нему, например при саркоидозе), использования при гемодиализе кальциевых ионообменных смол, использования тиазидных диуретиков.

Гипокальциемию подразделяют на 3 основные формы: органическую, функциональную и экзогенного происхождения. *Органическая* гипокальциемия развивается при дефиците паратирина, деструктивном панкреатите, хронической почечной недостаточности, патологии тонкого кишечника, избыточной секреции кальцитонина, поглощении кальция некоторыми остеобластическими опухолями. *Функциональные* гипокальциемии возникают при циррозе печени, нефротическом синдроме, гипопротеинемии, дефиците витамина D, гипомагнемии, неонатальной тетании. *Экзогенного* происхождения гипокальциемии имеют место при длительном приеме фенобарбитала, слабительных средств, передозировке кальцитонина, массивном переливании цитратной крови.

Дефицит паратирина может быть *истинным* и *ложным*. Истинный гипопаратиреоз является следствием травмы околощитовидных желез или их случайного удаления при хирургических вмешательствах на щитовидной железе и смежных областях шеи, результатом сдавления опухолью кровеносных сосудов желез, плохо контролируемой терапии радиоактивным йодом, образования антител к ткани околощитовидных желез (идиопатический гипопаратиреоз). Ложный, или *псевдогипопаратиреоз*, есть следствие врожденной нечувствительности органов-мишеней к паратирину. При гиперкальциемии в организме беременной матери происходит компенсаторное подавление продукции паратирина, плод получает гормон в недостаточном количестве, следствием чего является проявление у новорожденных неонатальной гипокальциемии.

Одним из наиболее частых случаев гипокальциемии у взрослых и детей являются состояния дефицита витамина D. Это может быть нутритивный дефицит и недостаточное солнечное облучение у детей; заболевания желудочно-кишечного тракта, нарушающие всасывание витамина; патология печени и почек, при которой нарушаются основные этапы образования активной формы витамина — кальцитриола; гипопаратиреоз, нарушающий синтез кальцитриола; фосфатная недостаточность; наследственные формы рахита и др. Компенсаторные процессы при дефиците витамина D, как правило, не способны полноценно поддерживать гомеостазис, а, напротив, могут вести к углублению его нарушений. Так, при нутритивном дефиците витамина D прежде всего формируется гипокальциемия из-за нарушений кишечной абсорбции кальция. Компенсаторной реакцией на эту, начальную, гипокальциемию является постепенный прирост секреции паратирина, хотя эта реакция и несколько слабее выражена, чем у недефицитных по витамину D лиц с гипокальциемией. Под влиянием нарастающей продукции паратирина уровень кальция в крови восстанавливается за счет костных резервов, однако действие паратирина на почечные канальцы ведет к потере фосфата и постепенной гипофосфатемии.

Гомеостазис кальция теснейшим образом связан с гомеостазисом магния, в связи с чем одной из причин гипокальциемии может быть *гипомагниемия*. Дефицит магния вызывает гипокальциемию и у здоровых людей даже в условиях положительного кальциевого баланса, следовательно, дефицит магния в основном нарушает высвобождение кальция из костного депо, а не кишечную абсорбцию или почечную экскрецию. Гипокальциемический эффект гипомагнемии обусловлен тремя основными причинами: 1) снижением секреции паратирина, 2) уменьшением чувствительности костной ткани к паратирину, 3) уменьшением физико-химического обмена ионов Ca^{++} и Mg^{++} между костной тканью и кровью.

Гипокальциемия в пределах 2,2–1,9 ммоль/л вызывает у человека повышение нервно-мышечной возбудимости, общую слабость, пароксизмальную тахикардию. При снижении уровня кальция до 1,87 ммоль/л и ниже вследствие резко повышенной возбудимости появляется готовность к судорогам и тетания, главным образом, в мышцах-сгибателях конечностей, затруднения дыхания, ларингоспазм, асфиксия, спазмы привратника, кишечника и мочевого пузыря, сопровождающиеся резкой болью, спазм коронарных сосудов. Длительная гипокальциемия может вести к развитию гипокальциемической катаракты и слабоумия.

11.4. Компе
H^+-ио

Дисбаланс H^+-ио
дозов и *алкалозов*, ка
и *нереспираторным*.
состояния в органи
компенсированным.
физико-химическ
тканевые метаболи
скими механизмам

Дыхательный ац
гиперкапния, то ес
(выше 45 мм рт. с
тканях превышает
тяжелых нарушени
рости возникновен
ный ацидоз. В осно
дыхания: при обст
родных тел, ларин
дыхательного центр
мы или инсульта; п
ниях — повреждени
ке, миастеническом
отравлении миорел
в легких — пневмо
лой пневмонии, ож
дыхательных путей
к дыхательному ац

Острое повышен
жания H^+-ионов до
концентрации HCO
$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2$

Острая гиперка
соотношении: на к
0,75 ммоль/л.

Компенсаторные
центрации H^+-ионо
теинами, гемоглоби
часов включаются п
активируется обмен
быток H^+-ионов вы
Избыточное выведе
потерь Cl^- и истощ
почечной компенса
ного аниона. Содерж
активации реабсорб
становится выше ст
буферных основани

11.4. Компенсаторные реакции при дисбалансе H^+-ионов и анионов

Дисбаланс H^+-ионов проявляется в виде двух полярных состояний — *ацидозов* и *алкалозов*, каждый из которых в свою очередь бывает *респираторным* и *нереспираторным*. Выделяют четыре типа нарушений кислотно-основного состояния в организме, каждое из них может быть *компенсированным* и *некомпенсированным*. Компенсация обеспечивается как внутрисистемными физико-химическими механизмами (буферные системы внутренней среды, тканевые метаболические процессы), так и межсистемными физиологическими механизмами (функции легких, почек и др.).

Дыхательный ацидоз. Причиной развития дыхательного ацидоза является гиперкапния, то есть повышение содержания и напряжения CO_2 в крови (выше 45 мм рт. ст.) в результате того, что скорость образования CO_2 в тканях превышает скорость его выделения легкими. Это одно из наиболее тяжелых нарушений кислотно-основного состояния. В зависимости от скорости возникновения и тяжести, выделяют *острый* и *хронический* дыхательный ацидоз. В основе развития ацидоза лежат острые нарушения внешнего дыхания: при обструкции дыхательных путей вследствие аспирации инородных тел, ларинго- и генерализованного бронхоспазма; при угнетении дыхательного центра в результате наркоза, передозировки барбитуратов, травмы или инсульта; при остром отеке легких; при нейро-мышечных поражениях — повреждении шейных отделов спинного мозга, ботулизме, столбняке, миастеническом кризе, гипокалиемическом периодическом параличе, отравлении миорелаксантами; при выраженных рестриктивных нарушениях в легких — пневмо- и гемотораксе, множественных переломах ребер, тяжелой пневмонии, ожогах дыхательных путей. При выраженной обструкции дыхательных путей острая гиперкапния сочетается с острой гипоксемией и к дыхательному ацидозу присоединяется недыхательный ацидоз.

Острое повышение напряжения CO_2 в плазме крови вызывает рост содержания H^+-ионов до почти двукратного их увеличения, а также повышение концентрации HCO_3^- за счет реакции, катализируемой карбангидразой:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$$

Острая гиперкапния вызывает повышение концентрации H^+-ионов в соотношении: на каждый мм рт. ст. прироста PCO_2 увеличение $[H^+]$ на 0,75 нмоль/л.

Компенсаторные реакции, возникающие немедленно вслед за ростом концентрации H^+-ионов, состоят в связывании избытка водородных ионов протеинами, гемоглобином и фосфатной буферной системой. Спустя несколько часов включаются почечные компенсаторные процессы — в канальцах почек активируется обмен H^+-ионов на Na^+, повышается реабсорбция HCO_3^-, избыток H^+-ионов выводится с солями аммония, прежде всего в виде NH_4Cl. Избыточное выведение хлорида аммония с мочой влечет за собой усиление потерь Cl^- и истощение его запасов в организме, что замедляет процессы почечной компенсации ацидоза и требует экзогенного восполнения хлоридного аниона. Содержание HCO_3^- в жидкостях внутренней среды в результате активации реабсорбции в почках повышается, актуальный бикарбонат крови становится выше стандартного бикарбоната при неизмененном количестве буферных оснований крови и, если причина гиперкапнии устранена (напри-

мер, при искусственной вентиляции легких) на смену дыхательному ацидозу в результате роста избытка буферных оснований может формироваться недыхательный «постгиперкапнический» алкалоз. Избыток H^+-ионов во внеклеточной среде приводит к поступлению в клетки не только H^+-ионов, но и ионов Na^+, что вызывает выход из них ионов K^+ и развитие гиперкалиемии. Повышается и концентрация фосфатов в плазме. В то же время при компенсации ацидоза накопление в плазме HCO_3^- снижает содержание калия в плазме крови, а «постгиперкапнический» алкалоз может вести к гипокалиемии.

Хроническая гиперкапния имеет место при бронхитах и эмфиземе легких (хронические обструктивные заболевания), первичной альвеолярной гиповентиляции, опухолях мозга с гиповентиляцией, синдроме Пиквика, полиомиелите и рассеяном склерозе, кифосколиозе, артрите дугоотростчатых суставов, сниженной подвижности диафрагмы при асците, ожирении, то есть состояниях, сопровождающихся нерезкими нарушениями вентиляции легких. Как правило, хроническая гиперкапния сопровождается компенсированным или субкомпенсированным дыхательных ацидозом, однако, как и при острой гиперкапнии, одновременно с этим может возникнуть и гипоксемия с явлениями недыхательного ацидоза, что вызовет сдвиг pH и утяжелит клиническую картину.

Недыхательный ацидоз. Ацидоз возникает при превышении образования в организме над возможностями выведения из него нелетучих органических и неорганических кислот, при повышенной потере организмом оснований и относительном избытке кислот, а также при поступлении кислот в организм из внешней среды. Соответственно этому, выделяют четыре типа недыхательного ацидоза: 1) *метаболический* — возникающий при повышенном образовании нелетучих кислот в случаях шока, гипоксии, лихорадки, гипертиреоза, недостаточности кровообращения, диабета, голодания и усиленной мышечной работы; 2) *выделительный* — формирующийся в результате сниженного выделения нелетучих кислот почками (уремия, дистальный канальцевый ацидоз, пиелонефрит) или повышенных потерь HCO_3^- с содержимым кишечника (кишечные и желчные свищи, диарея); 3) *экзогенный* — проявляющийся при введении в организм с лечебной целью нелетучих кислот (прием салицилатов, хлорида аммония, парентеральном вливании 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты); 4) *дилюционный* — причиной которого является разведение внеклеточной жидкости, ведущее к уменьшению концентрации HCO_3^- (при быстрых и чрезмерных внутривенных вливаниях изотонического раствора хлорида натрия, в первой фазе действия осмотических диуретиков типа маннита).

Общие компенсаторные реакции организма при недыхательных типах ацидоза состоят в буферировании кровью избытка H^+-ионов, прежде всего бикарбонатной буферной системой, и выведении избытка освобождающегося из нее CO_2 через легкие. При ацидозе метаболического типа важнейшим компенсаторным механизмом является выделение почками избытка H^+-ионов. К числу компенсаторных реакций при недыхательном ацидозе (главным образом, метаболического типа) также относятся: 1) активация симпато-адреналовой системы, повышающая производительность сердца и вызывающая вазодилатацию за счет стимуляции в условиях ацидоза преимущественно бета-адренорецепторов сосудов; усиливающийся при этом тканевой кровоток повышает доставку кислорода и уменьшает тканевой ацидогенез;

2) смещение криво
отдачу кислорода тк
к гипервентиляции,

Метаболический
молочной кислоты
кислоты и сульфатн
же ацетоуксусной и
катаболизма жиров
риода, неполноцен
дефицита внутрикле

Наиболее распро
ется лактат-ацидоз.
клетках и тканях ор
внеклеточную жидк
ных количествах пр
где основная его час
CO_2 и воды. При ги
превратиться в пир
щее 10:1 возрастает,
нию избытка лактат
то-адреналовой сист
ление пирувата в ц
образование лактата
ляции констрикция
та. Основными пост
(до 25% всего лактат

Таким образом, н
ния как его продук
в плазме крови сост
трации молочной ки
дет к лактат-ацидозу

Одним из компен
образования лактата
обратной связи: ацид
за в эритроцитах фо
дает, и образование

В зависимости от
лактат-ацидоз А (пр
лактат-ацидоз Б-1 (п
точности, сепсисе, л
том, этиловым и мет
ях фруктозы), лактат
ментов — глюкозо-6-
лазы и др.), лактат-а
лактат-ацидоза являю
ме выше 7–10 ммол
таких состояний хара
При искусственной в

2) смещение кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, что облегчает отдачу кислорода тканям; 3) возбуждение дыхательного центра, приводящее к гипервентиляции, облегчающей выведение CO_2.

Метаболический ацидоз наиболее часто обусловлен накоплением в крови молочной кислоты (лактат-ацидоз) при гипоксии и гипоксемии, мочевой кислоты и сульфатного аниона в случаях почечной недостаточности, а также ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислот (кетоацидоз) за счет гиперкатаболизма жиров и белков в условиях шока или послеоперационного периода, неполноценного парентерального питания, диабетического кетоза и дефицита внутриклеточной глюкозы.

Наиболее распространенным метаболическим ацидозом у человека является лактат-ацидоз. При физиологических условиях обмена углеводов во всех клетках и тканях организма образуется молочная кислота, поступающая во внеклеточную жидкость. Извлекается при этом лактат из крови в значительных количествах преимущественно печенью и корковым веществом почек, где основная его часть превращается в глюкозу, а остаток метаболизирует до CO_2 и воды. При гипоксии в тканях образуется больше лактата, чем может превратиться в пируват, и отношение лактат/пируват, в норме составляющее 10:1 возрастает, то есть развивается избыток лактата в крови. К появлению избытка лактата и лактат-ацидозу ведет и чрезмерная активация симпато-адреналовой системы при стрессе, поскольку адреналин снижает поступление пирувата в цикл трикарбоновых кислот и, следовательно, повышает образование лактата. Кроме того, возникающая при симпатической стимуляции констрикция сосудов печени снижает утилизацию ею избытка лактата. Основными поставщиками лактата в плазму крови являются эритроциты (до 25% всего лактата) и активно работающие мышцы.

Таким образом, накопление лактата в крови является следствием изменения как его продукции, так и утилизации. Нормальное содержание лактата в плазме крови составляет около 1 ммоль/л, но лишь возрастание концентрации молочной кислоты свыше 4 ммоль/л является патологическим и ведет к лактат-ацидозу.

Одним из компенсаторных процессов, реализуемых при этом на уровне образования лактата, является метаболическая ауторегуляция по механизму обратной связи: ацидоз подавляет активность ключевого фермента гликолиза в эритроцитах фосфофруктокиназы, в результате скорость гликолиза падает, и образование молочной кислоты снижается.

В зависимости от причин, вызвавших лактат-ацидоз, его подразделяют на лактат-ацидоз А (при снижении кровоснабжения тканей или гипоксемии), лактат-ацидоз Б-1 (при сахарном диабете, почечной и печеночной недостаточности, сепсисе, лейкемии), лактат-ацидоз Б-2 (при отравлении салицилатом, этиловым и метиловым спиртами, этиленгликолем, массивных вливаниях фруктозы), лактат-ацидоз Б-3 (при наследственной недостаточности ферментов — глюкозо-6-фосфатазы, глюкозо-1,6-фосфатазы, пируват-карбоксилазы и др.), лактат-ацидоз В (смешанные формы А и Б). Тяжелые формы лактат-ацидоза являются некомпенсированными (концентрация лактата в плазме выше 7–10 ммоль/л, pH менее 7,2) и плохо поддаются коррекции. Для таких состояний характерен дефицит буферных оснований более 15 ммоль/л. При искусственной компенсации ацидоза, направленной на восстановление

дефицита оснований, возникающая под влиянием ацидоза компенсаторная гипервентиляция может вести к развитию дыхательного алкалоза.

Дыхательный алкалоз — наиболее часто встречающийся в клинической практике сдвиг кислотно-основного состояния. Дыхательный алкалоз есть следствие гипервентиляции, в результате которой выведение CO_2 из крови превышает его образование в организме. В крови при этом снижается PCO_2, то есть возникает гипокапния и уменьшается концентрация водородных ионов. Гипервентиляция и респираторный алкалоз возникают как следствие возбуждения дыхательного центра рефлекторной (бронхиальная астма, легочный фиброз, низкое барометрическое давление, беременность и др.), центральной (инфекционные повреждения и опухоли головного мозга, лихорадка, возбуждающее действие на дыхательный центр избытка аммиака при острой недостаточности печени) или психогенной (состояние страха, истерические приступы) природы.

Остро возникающий дыхательный алкалоз, как правило, в начальный период декомпенсирован, и pH может повышаться до критических пределов (7,6–7,8).

Компенсаторные реакции организма начинаются прежде всего в системе крови с буферирования сдвига pH, что осуществляется пополнением недостатка H^+-ионов путем диссоциации протеинов и фосфатов, при этом содержание негидрокарбонатных анионов возрастает. В эритроцитах при алкалозе увеличивается активность фосфофруктокиназы, и образуются повышенные количества молочной кислоты, восполняющей низкую концентрацию H^+-ионов.

Почечная компенсация дыхательного алкалоза формируется медленно, в течение 2–4 суток. Она проявляется торможением в дистальных отделах нефрона обмена протонов на Na^+, подавлением реабсорбции HCO_3^- и секреции H^+-ионов. При этом повышается экскреция с мочой HCO_3^-, в крови уменьшается избыток буферных оснований.

Сниженные концентрации CO_2 в плазме крови ведут к сужению внутриорганных сосудов, гипоксии и активации гликолиза в клетках, что приводит к увеличению продукции ими молочной кислоты и компенсации алкалоза. Ослабление тонуса сосудодвигательного центра при недостатке возбуждающих его H^+-ионов и, как следствие, уменьшение симпатических эффектов на сосуды способствует артериальной гипотензии, снижению кровотока в тканях и активации образования в них молочной кислоты, а падение почечного и печеночного кровотока ослабляет ее утилизацию из крови, способствуя тем самым восстановлению $[H^+]$. Кислородному голоданию тканей и, соответственно, росту образования в них лактата способствует и сдвиг при алкалозе кривой диссоциации оксигемоглобина влево, уменьшающий отдачу кислорода. В то же время в эритроцитах растет содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ограничивает величину сдвига кривой влево и не позволяет резко снизиться диссоциации оксигемоглобина.

Следствием алкалоза является изменение внутреннего баланса электролитов: перемещение K^+ из плазмы крови в клетки и гипокалиемия; выход Na^+ из клеток в плазму крови и увеличение его экскреции с мочой; уменьшается в плазме крови и содержание фосфата.

Недыхательны
го алкалоза: 1) *вы*
тании с потерями
плении в органи
ный (при уменьш
щего снижения к
Выделительны
при частой рвоте
реабсорбции ионо
гиперкальциемии.
Барттера; потери
раке надпочечник
ри H^+-ионов с ка

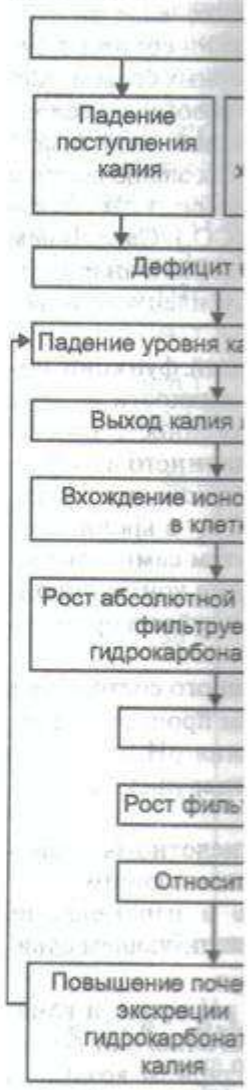


Рис. 11.8. Меха

Недыхательный алкалоз. Различают три основных типа недыхательного алкалоза: 1) ***выделительный*** (при избыточных потерях H^+-ионов в сочетании с потерями Cl^- или K^+); 2) ***экзогенный*** или ***нагрузочный*** (при поступлении в организм HCO_3^- или его предшественников); 3) ***контракционный*** (при уменьшении объема внеклеточной жидкости без соответствующего снижения концентрации HCO_3^-).

Выделительный алкалоз может быть следствием: потери ионов H^+ и Cl^- при частой рвоте (рис. 11.8); выведения H^+-ионов с мочой при подавлении реабсорбции ионов Cl^- в почках при назначении диуретиков-хлоруретиков, гиперкальциемии, гипопаратиреозе, избытке глюкокортикоидов, синдроме Барттера; потери H^+-ионов в комбинации с ионами K^+ при альдостеронизме, раке надпочечника; повышении секреции H^+-ионов канальцами почек; потери H^+-ионов с калом, например, при врожденной хлоридной диарее.

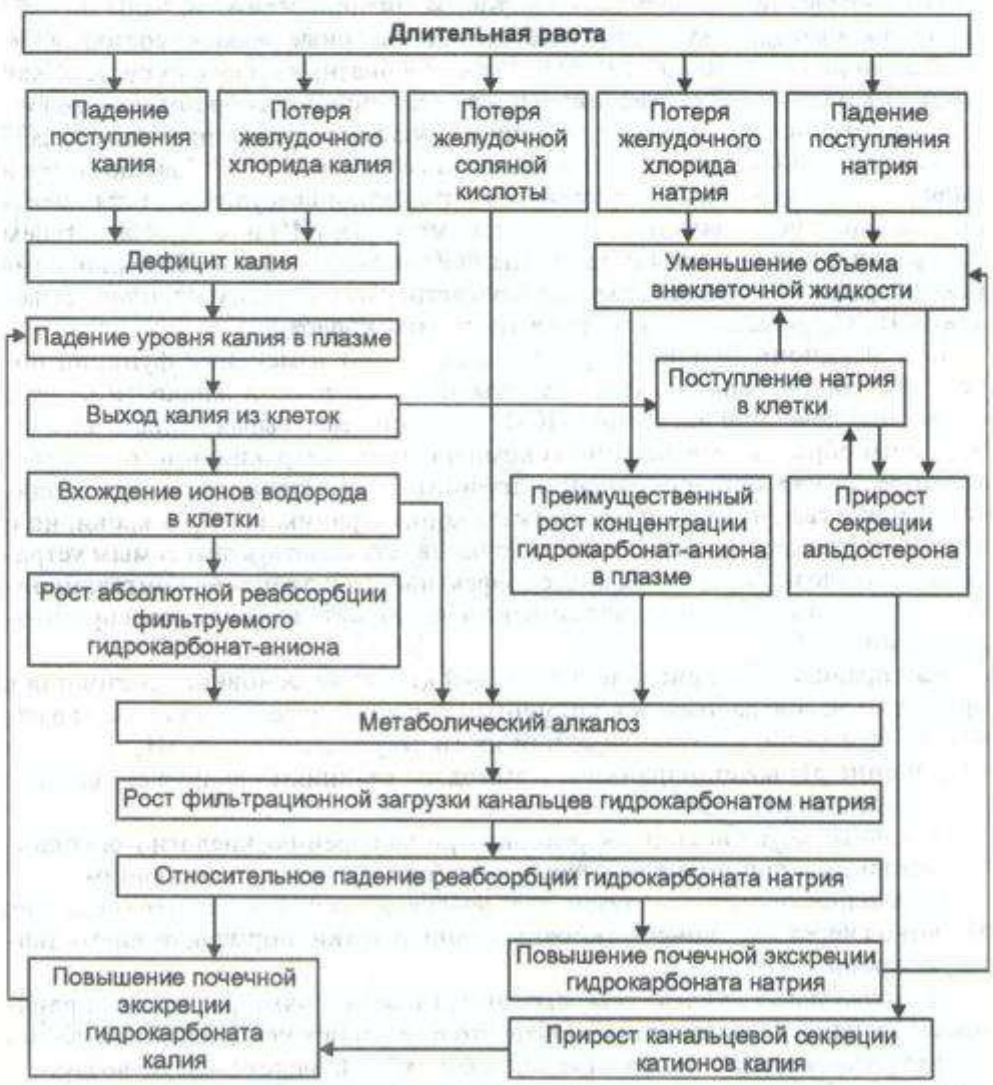


Рис. 11.8. Механизмы развития недыхательного алкалоза при рвоте.

Недыхательный, особенно выделительный алкалоз, сопровождается, как правило, гипокалиемией, причиной которой является перемещение калия из плазмы крови в клетки, а также общий дефицит калия в организме. Наиболее выражен дефицит калия при алкалозе, связанном с гиперкортицизмом. Необходимо подчеркнуть, что обмен калия и H^+-ионов имеет положительную обратную связь: алкалоз усиливает гипокалиемию, но гипокалиемия усиливает недыхательный алкалоз. Гипокалиемический алкалоз нередко бывает хлоррезистивным, то есть введение экзогенного Cl^- не устраняет алкалоз. Дефицит калия вызывает активацию канальцевой реабсорбции HCO_3^- в почках, гипокалиемия стимулирует продукцию NH_3 в почках и снижение реабсорбации Cl^-, вследствие чего, при искусственной компенсации алкалоза введением в организм кислых валентностей необходимым условием является восстановление содержания калия.

Недыхательный алкалоз редко бывает компенсированным, чаще он субкомпенсирован, при этом pH > 7,45. Компенсаторные реакции состоят в буферировании слабыми кислотами негидрокарбонатных буферных систем. Как и при дыхательном алкалозе, в этом случае увеличивается образование молочной кислоты, прежде всего в эритроцитах, благодаря активации гликолиза.

Компенсация недыхательного алкалоза со стороны легких заключается в уменьшении вентиляции, что связано с падением возбудимости дыхательного центра в условиях сниженных в плазме крови $[H^+]$ и $[CO_2]$. Следствием гиповентиляции является повышение PCO_2 в плазме крови. Почечная компенсация недыхательного алкалоза осуществляется за счет усиленного выведения HCO_3^- и падения экскреции титруемых кислот.

Контракционный алкалоз усиливается за счет изменений функции почек, так как уменьшение при нем объема внеклеточной жидкости ведет к снижению почечной экскреции HCO_3^- и увеличивает выраженность алкалоза. Таким образом, искусственная компенсация контракционного алкалоза достигается уже при восполнении дефицита внеклеточного объема вводимой жидкостью, что не только снижает концентрацию HCO_3^- в крови, но и усиливает экскрецию бикарбоната почками, способствуя тем самым устранению алкалоза. Однако для более эффективного устранения контракционного алкалоза необходимо искусственно восполнять имеющийся в организме дефицит Cl^-.

Как правило, компенсация изменений кислотно-основного состояния в организме человека является вторичным физиологическим процессом в ответ на первичное нарушение одной из систем поддержания pH, при этом отклонение pH восстанавливается благодаря реакциям ненарушенных систем регуляции pH.

Основные компенсаторные реакции при нарушениях кислотно-основного состояния в организме человека могут быть сведены к следующим:

1) *реакция буферных систем внеклеточной жидкости* и перемещение H^+-ионов через клеточные мембраны в направлении, нормализующем сдвиги pH крови;

2) *дыхательная компенсация*, вызванная изменениями pH крови и влиянием H^+-ионов на дыхательный центр, что в результате увеличения или уменьшения альвеолярной вентиляции меняет PCO_2 в альвеолярном воздухе и артериальной крови и таким образом противодействует сдвигам pH. При

этом повышение P
как реакция с учас
ведет к росту $[H^+]$.
или дефицита нека
полной и не восста

3) *компенсация к*
ждается из кости дл
связывается костно

4) *почечная комп*
слот или основани
изменениям PCO_2
H^+-ионов или HCO

Ведущими призн
новного состояния
плазме крови, норм
нием Гендерсона:

$[HCO_3^-]/S \cdot PCO$
равная при 38°C 0,0

Соответственно
организма могут бы
$[HCO_3^-]$ (рис. 11.9).
ки экскретируют бо
отношение $[HCO_3^-]$
ствует возврату к н

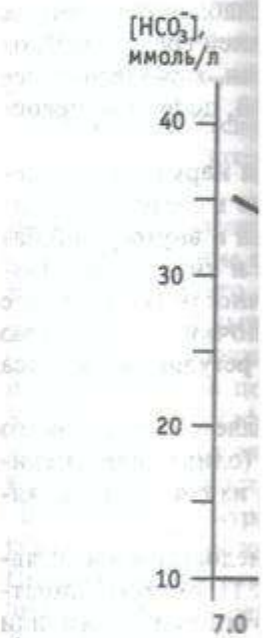


Рис. 11.9. Влия
на ос
мы (
текст

этом повышение $PaCO_2$ является потенциальной причиной роста $[H^+]$, так как реакция с участием карбангидразы: $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ ведет к росту $[H^+]$. Эта дыхательная компенсация первичного накопления или дефицита некарбоновых кислот или оснований, как правило, не бывает полной и не восстанавливает pH крови до нормы;

3) *компенсация костной тканью:* бикарбонатный ион при ацидозе освобождается из кости для нейтрализации некарбоновых кислот крови, а H^+-ион связывается костной тканью;

4) *почечная компенсация* путем увеличения экскреции некарбоновых кислот или оснований при дыхательных ацидозах или алкалозах, ведущих к изменениям PCO_2 в плазме крови, уменьшения или увеличения выведения H^+-ионов или HCO_3^- из организма.

Ведущими признаками наличия и компенсации отклонений кислотно-основного состояния внутренней среды организма являются PCO_2 и $[HCO_3^-]$ в плазме крови, нормальное соотношение между которыми выражается уравнением Гендерсона:

$[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2 = 20:1$, где S — константа растворимости CO_2 в плазме, равная при 38°С 0,03 ммоль/л/мм рт. ст.

Соответственно этому уравнению, основные компенсаторные реакции организма могут быть представлены в виде изменений соотношения pH — $[HCO_3^-]$ (рис. 11.9). Так, например, при дыхательном ацидозе (точка А) почки экскретируют больше кислот и реабсорбируют больше HCO_3^-, поэтому отношение $[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2$ восстанавливается к уровню 20:1, что способствует возврату к норме pH плазмы (точка A_1). Если при нормальном pH

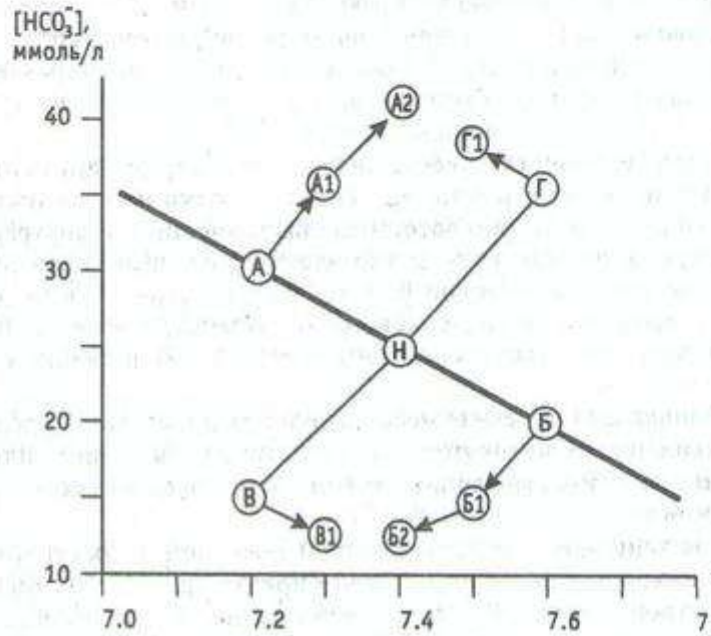


Рис. 11.9. Влияние почечных и дыхательных компенсаторных реакций на основные показатели кислотно-основного состояния плазмы (pH и $[HCO_3^-]$) при алкалозах и ацидозах. Пояснения в тексте.

остается повышенным PCO_2 в плазме, почки постепенно увеличивают реабсорбцию HCO_3^- для компенсации повышенного PCO_2 (точка $А_2$), этот процесс ввиду низкой скорости достижения эффекта требует нескольких суток. При дыхательном алкалозе (точка Б) почки экскретируют больше HCO_3^-, что изменяет отношение $[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2$ в сторону нормального уровня 20:1. Эта компенсация (точка $Б_1$) занимает 2–3 дня. Из четырех типов нарушений кислотно-основного состояния только дыхательный алкалоз может полностью компенсироваться, и в таких случаях отношение $[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2$ и pH нормальны (точка $Б_2$). При недыхательном ацидозе (точка В) ведущим отклонением в плазме крови является сниженная $[HCO_3^-]$ или дефицит буферных оснований. Компенсаторные реакции при этом реализуются прежде всего гипервентиляцией легких, в результате чего снижается PCO_2 и отношение $[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2$ сдвигается в сторону 20:1 (точка $В_1$). Компенсация недыхательного ацидоза осуществляется быстро, поскольку изменения вентиляции не требуют длительного времени, однако не является полной. При недыхательном алкалозе (точка Г) ведущим отклонением в плазме является повышенная $[HCO_3^-]$. Компенсация этого отклонения осуществляется за счет гиповентиляции легких, что способствует повышению PCO_2 в плазме и восстановлению в ней отношения $[HCO_3^-]/S \cdot PCO_2$ (точка $Г_1$). Как правило, недыхательный алкалоз полностью компенсирован не бывает.

11.5. Компенсаторные реакции при почечной недостаточности

Почечной недостаточностью называют потерю или ослабление почечных функций, приводящие к нарушению параметров внутренней среды, контролируемых деятельностью почки. В зависимости от причин, характера изменения гомеостазиса, клинической картины и последствий, почечную недостаточность делят на острую и хроническую.

Острая почечная недостаточность является примером нарушения обмена воды, солей и других веществ, при котором почки не в состоянии поддерживать или компенсаторно восстанавливать внешний и внутренний баланс этих веществ, прежде всего водно-электролитный и кислотно-основной. Хотя даже при хронической почечной недостаточности, а тем более внепочечных причинах водно-солевого дисбаланса, почки, меняя свою функциональную активность, способны обеспечивать регуляцию баланса ионов и воды.

Остро возникающая почечная недостаточность проявляется прежде всего резким уменьшением или отсутствием мочевыделения (олиго- или анурией), что влечет за собой выпадение деятельности почек из системы регуляции гомеостазиса.

Ведущим механизмом патогенеза острой почечной недостаточности является олиго-анурия, обусловленная рядом причин (рис. 11.10). Большинство случаев острой почечной недостаточности вызвано ишемическим или токсическим повреждением эпителия канальцев почек, вследствие чего повышенная проницаемость их стенки ведет к пассивной неселективной канальцевой реабсорбции ультрафильтрата в околоканальцевое пространство, и большая его часть таким образом всасывается в кровь. О неселективной реабсорбции ультрафильтрата свидетельствует тот факт, что при олигурии

Рис. 11.10. Осно
тато

осмолярность мочи
лия и слущивание
вого просвета, что,
давления мочи выш
давления в клубочк
вого давления в по
лярных сосудов (эф
венно, снижение ак
катиона в жидкост
концентрации натр
ренина клетками ю
гиотензина-II и ваз
ляции секреции ре
недостаточности —
происходит перера
уменьшением крово
ления афферентных

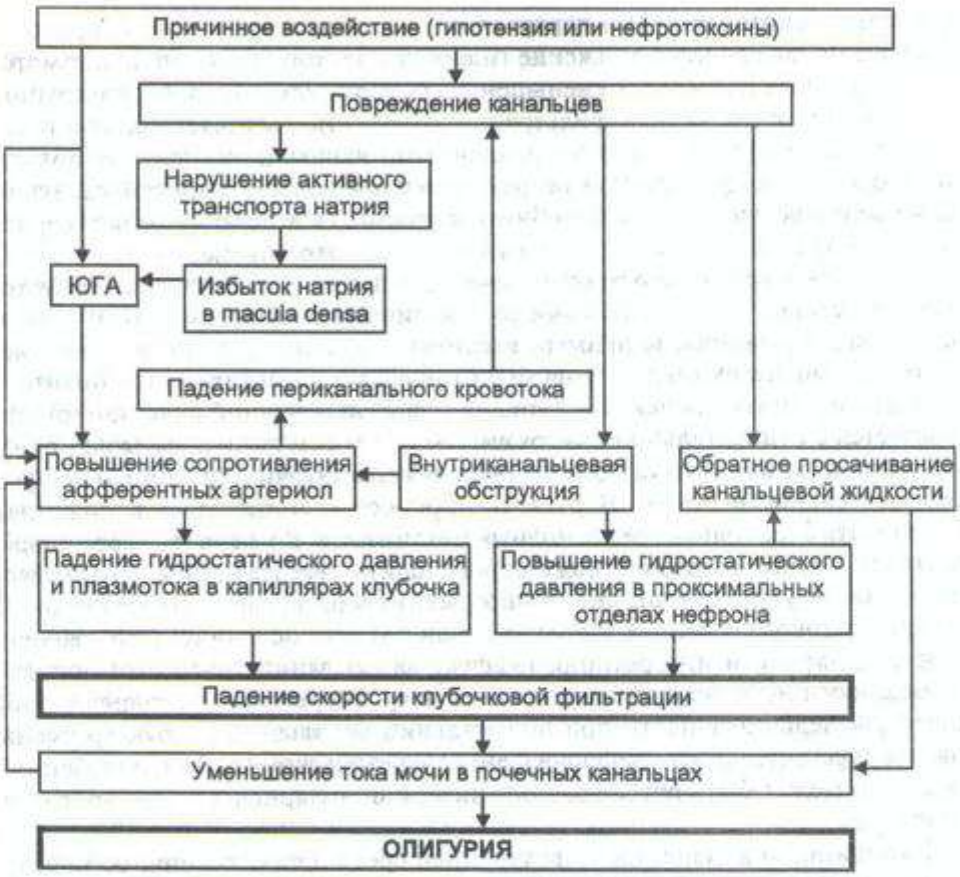


Рис. 11.10. Основные механизмы олигурии при острой почечной недостаточности.

осмолярность мочи близка плазме крови. Повреждение канальцевого эпителия и слущивание его в просвет может вести к обструкции внутриканальцевого просвета, что, с одной стороны, способствует росту гидростатического давления мочи выше места повреждения и уменьшению фильтрационного давления в клубочках, а, с другой стороны, за счет повышения внутритканевого давления в почке способствует повышению сопротивления артериолярных сосудов (эффект компресии). Повреждение канальцев и, соответственно, снижение активной реабсорбции натрия ведут к росту концентрации катиона в жидкости, поступающей в дистальные отделы канальцев. Рост концентрации натрия в области macula densa вызывает увеличение секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата, образование избытка ангиотензина-II и вазоконстрикцию афферентных артериол клубочка. Стимуляции секреции ренина способствуют и преренальные причины почечной недостаточности — системная гипотензия, гиповолемия. В почках при этом происходит перераспределение кровотока в сторону мозгового вещества с уменьшением кровотока в корковом веществе. Следствием роста сопротивления афферентных артериол клубочков под влиянием вазоконстрикторных

эффектов ангиотензина-II и перераспределительного уменьшения кровотока в коре почек является снижение гидростатического давления и плазмотока в капиллярах клубочка и уменьшение скорости клубочковой фильтрации.

Снижение клубочковой фильтрации до 50–70% вызывает полную реабсорбцию ультрафильтрата неповрежденными канальцами, поэтому полагают, что и поврежденные при острой почечной недостаточности канальцы также могут реализовывать подобную зависимость и полностью реабсорбировать ультрафильтрат при резком уменьшении его объема.

Олигурия в условиях острой почечной недостаточности характеризуется несоответствием количества мочи ее осмотическому давлению. При физиологических олигуриях, например, в условиях водного дефицита, имеет место рост осмотического давления мочи как следствие активации концентрирующего механизма почек. Олигурия при острой почечной недостаточности сочетается с относительно невысоким осмотическим давлением мочи, близким плазме крови, что свидетельствует о недостаточности концентрирующей деятельности почек. Нарушение процессов концентрирования мочи может быть следствием трех основных механизмов. Во-первых, через поврежденные стенки канальцев может происходить неселективная канальцевая реабсорбция ультрафильтрата. Во-вторых, перераспределение кровотока в пользу мозгового вещества влечет за собой падение осмотического градиента и осмолярности интерстиция (эффект «вымывания»), что ограничивает возможности нефрона концентрировать мочу. В-третьих, в условиях острой почечной недостаточности при повреждении канальцевых структур уменьшается чувствительность нефрона к антидиуретическому действию вазопрессина, что может быть обусловлено и низкой осмолярностью почечного интерстиция.

Большинство изменений во внутренней среде организма при острой почечной недостаточности обусловлено олиго-анурией и низкой концентрационной функцией почек. Так, при этом нарушается водный баланс организма, проявляясь вначале в гипоосмотической гипергидратации внеклеточного пространства, а затем, за счет перемещения воды внутрь клеток по осмотическому градиенту, и в гипергидратации внутриклеточного пространства. Активация в условиях острой почечной недостаточности катаболических процессов в организме приводит к дополнительному образованию избытка метаболической или «осмотически свободной» воды, что усугубляет гипергидратацию.

Гипоосмотичность внеклеточной среды организма при этом связана прежде всего с гипонатриемией. Последняя обусловлена, во-первых, эффектом «разведения» избытком осмотически свободной воды, во-вторых, поступлением натрия в клетки при сопряженных перемещениях калия из клеток и H^+-ионов внутрь клеток. Концентрация калия во внеклеточной среде, в том числе плазме крови, напротив, существенно возрастает.

Гиперкалиемии при острой почечной недостаточности способствуют: 1) почти полное прекращение почечной экскреции катиона с мочой в условиях олиго-анурии, 2) выход калия из внутриклеточной среды из-за ацидоза и транспорта H^+-ионов внутрь клеток, повышенного катаболизма белка, а при преренальном происхождении острой почечной недостаточности за счет гемолиза, травматического или токсического повреждения клеток тканей

ности, вызванной

и профузных пон

чаться нерезкая п

Нарушение про

фосфатемии и, ка

крови. Уровень ма

вания и выделени

фосфатов, органич

нов, наряду с повы

лических процессо

сации которого яв

явление дефицита

и накопления в кр

остаточный азот (

энергообеспечени

при этом до 90% ос

которой в крови б

на, мочевой кисло

Компенсаторны

точности обеспечи

ции органов пище

нием избытка H^+-и

эпителии канальце

трофии сохранивш

рых лежит митоз. І

тойчивость клеток

му повреждению,

погибают полность

шим ободком цито

поврежденные клет

вия мочи, в них а

митотической прол

заны также с восста

ния временно нефу

но) и гиперфункци

Эффект процес

чинает проявлять

скую клиническую

восстановление пр

неполной репарац

диуреза и экскреци

трия, что, в свою о

рации. Следует под

рации и возникающ

ствие не увеличени

ции ограниченного

ствующих нефроно

тельно позднее.

ния клеток тканей. В случаях преренальной острой почечной недостаточности, вызванной тяжелым гастроэнтеритом с потерей калия из-за рвоты и профузных поносов, гиперкалиемия может отсутствовать и даже отмечаться нерезкая гипокалиемия.

Нарушение процессов мочеобразования и олиго-анурия ведут к гиперфосфатемии и, как следствие последней, снижению содержания кальция в крови. Уровень магния в крови умеренно повышается. Уменьшение образования и выделения мочи влечет за собой накопление в крови сульфатов, фосфатов, органических кислот. Резкое падение экскреции водородных ионов, наряду с повышенным их образованием в организме при росте катаболических процессов, вызывает метаболический ацидоз, следствием компенсации которого является снижение в крови стандартного бикарбоната и появление дефицита буферных оснований. Олиго-анурия является причиной и накопления в крови продуктов азотистого метаболизма — в крови растет остаточный азот (особенно при активном катаболизме белка и дефиците энергообеспечения в условиях ограничения или отсутствия приема пищи), при этом до 90% остаточного азота составляет азот мочевины, концентрация которой в крови быстро повышается, увеличивается и содержание индикана, мочевой кислоты и креатинина, формируется уремический синдром.

Компенсаторные процессы в начальной стадии острой почечной недостаточности обеспечиваются преимущественно активацией выделительной функции органов пищеварительного тракта, потовых желез, а также буферированием избытка H^+-ионов, их связыванием костной тканью. В поврежденном эпителии канальцев почек формируются процессы регенерации в виде гипертрофии сохранившихся клеток и пролиферативных процессов, в основе которых лежит митоз. Важную роль в процессах регенерации играет высокая устойчивость клеток канальцевого эпителия к ишемическому или токсическому повреждению, проявляющаяся в том, что эти клетки, как правило, не погибают полностью, а сохраняются в виде «ампутантов» — ядра с небольшим ободком цитоплазмы, сохраняющим связь с базальной мембраной. Эти поврежденные клетки ограждают базальную мембрану от токсического действия мочи, в них активируются процессы внутриклеточной регенерации и митотической пролиферации. Внутрипочечные механизмы компенсации связаны также с восстановлением массы действующих нефронов за счет вовлечения временно нефункционирующих (новообразование нефронов невозможно) и гиперфункцией с гипертрофией неповрежденных нефронов.

Эффект процессов компенсации острой почечной недостаточности начинает проявляться при переходе олиго-анурической стадии в полиурическую клиническую стадию острой почечной недостаточности. Прежде всего восстановление претерпевает клубочковая фильтрация, что даже в условиях неполной репарации канальцевого эпителия влечет за собой повышение диуреза и экскрецию ионов. Наиболее быстро нормализуется экскреция натрия, что, в свою очередь, способствует росту скорости клубочковой фильтрации. Следует подчеркнуть, что нарастание скорости клубочковой фильтрации и возникающая полиурия в начальные сроки компенсации есть следствие не увеличения массы действующих нефронов, а восстановления функции ограниченного количества сохранившихся нефронов. Количество действующих нефронов благодаря медленной репарации нормализуется значительно позднее.

Одной из основных причин полиурии при компенсации острой почечной недостаточности является избыточная фильтрация накопившейся в крови мочевины (повышенный фильтрационный заряд), что вызывает осмотический диурез с характерным низким осмотическим давлением мочи и отсутствием способности почек к ее концентрированию.

Концентрационная способность почки восстанавливается очень медленно. Низкий уровень концентрирования мочи в период полиурии связан с сохраняющимся и даже нарастающим уменьшением осмолярности почечного интерстиция и его осмотического градиента. Сниженное поступление натрия в дистальные отделы нефрона вследствие низкого фильтрационного заряда и возросшей проксимальной реабсорбции иона при относительно высоком кровотоке в прямых сосудах мозгового вещества не позволяет расти осмолярности интерстиция почек. Особую значимость для низкой концентрационной способности почек в полиурической стадии острой почечной недостаточности имеет неполное восстановление канальцевых структур, остающихся рефрактерными к антидиуретическому действию вазопрессина. Относительно быстрое восстановление секреторной деятельности канальцев, равно как и клубочковой фильтрации, обусловливает достаточно быструю нормализацию способности почек выводить H^+-ионы и тем самым компенсировать имевший место метаболический ацидоз.

Резкие и длительные нарушения гомеостазиса при острой почечной недостаточности, нарушение механизмов естественной компенсации этих нарушений нередко вызывают необходимость применения искусственной компенсации нарушенных почечных функций с помощью экстракорпорального гемодиализа, а в случаях отсутствия полного восстановления почечных и, прежде всего канальцевых функций, осуществлять трансплантацию почки.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН). Этим термином обозначают конечные стадии многих почечных и системных заболеваний, для которых общим характерным признаком является необратимое значительное (примерно на 60% от нормы) уменьшение массы действующих нефронов в почке. Важнейшим отличием ХПН от острой является способность почек при хронической недостаточности поддерживать внешний баланс воды и электролитов, что позволяет организму существовать в условиях нормального уровня поступления пищи и воды. Это существенно отличает ХПН от острой, при которой, только регулируя поступление воды и солей в организм, можно предотвратить возникновение несовместимого с жизнью дисбаланса.

В условиях резкого снижения числа функционирующих нефронов при ХПН происходит процесс компенсаторной гиперфункции и гипертрофии неповрежденных нефронов, вследствие чего функция, например, скорость клубочковой фильтрации всей совокупности действующих нефронов, оказывается сниженной, а отдельных действующих нефронов — повышенной. Внутрипочечные компенсаторные процессы при разной степени уменьшения массы действующих нефронов оказываются неодинаково эффективными. В качестве примера рассмотрим особенности почечной экскреции воды и натрия при уменьшении массы действующих нефронов в 4 раза (таблица 11.1). В нормальной почке в среднем содержится около 2 млн. нефронов, которые экскретируют около 1 мл воды в минуту, то есть мочи.

Рассчитанная величина экскреции воды каждым нефроном составляет 0,5 нл/мин. В избранном примере ХПН число действующих нефронов умень-

Внутрипочечная
уменьшении

Пока
Количеств
В
Клубочковая фильтрац
Клубочковая фильтрац
Объем экскреции всем
Объем экскреции кажд
Реабсорбция воды
Нат
Концентрация в плазм
Фильтрационная загру
Фильтрационная загру
Экскреция всеми нефр
Экскреция каждым не
Реабсорбция натрия

щено в 4 раза (500000
но экскреция кажды

Таким образом дл
компенсаторно возра
исходит за счет комп
нефроне до 75 нл/ми
этом резко снижена (
ибо если 2 млн. нефр
100 мл/мин., то умен
четырехкратному пад
ким образом, не толь
вующих нефронов из
ции. Вторым внутри
жения массы действу
цевой реабсорбции во
ковой фильтрации ка
зволяют поддерживат

Аналогичные фак
ношении баланса на
водой около 152 ммо
низма с мочой, что с
вующих нефронов (
72 нмоль натрия. Пр
нении баланса натри
двумя миллионами, а

Таблица 11.1

Внутрипочечная компенсация экскреции воды и баланса натрия при уменьшении массы действующих нефронов в условиях ХПН.

Показатели	Норма	ХПН
Количество нефронов	2000000	500000
Вода:		
Клубочковая фильтрация всеми нефронами	100 мл/мин.	37,5 мл/мин.
Клубочковая фильтрация каждым нефроном	50 нл/мин.	75 нл/мин.
Объем экскреции всеми нефронами	1 мл/мин.	1 мл/мин.
Объем экскреции каждым нефроном	0,5 нл/мин.	2,0 нл/мин.
Реабсорбция воды	99%	97,6%
Натрий:		
Концентрация в плазме	140 ммоль/л	140 ммоль/л
Фильтрационная загрузка всех нефронов	14 ммоль/мин.	5,2 ммоль/мин.
Фильтрационная загрузка каждого нефрона	7 ммоль/мин.	10,4 ммоль/мин.
Экскреция всеми нефронами	144 ммоль/сут.	144 ммоль/сут.
Экскреция каждым нефроном	72 нмоль/сут.	288 нмоль/сут.
Реабсорбция натрия	99,3%	98,1%

шено в 4 раза (500000), экскреция мочи почкой составляет также 1 мл/мин., но экскреция каждым нефроном в 4 раза выше — 2,0 нл/мин.

Таким образом для поддержания нормального внешнего водного баланса компенсаторно возрастает диурез каждого из оставшихся нефронов. Это происходит за счет компенсаторного роста клубочковой фильтрации в каждом нефроне до 75 нл/мин. Хотя общая скорость клубочковой фильтрации при этом резко снижена (37,5 мл/мин.), ее величина оказывается выше должной, ибо если 2 млн. нефронов обеспечивают скорость клубочковой фильтрации в 100 мл/мин., то уменьшение числа нефронов в 4 раза должно было бы вести к четырехкратному падению клубочковой фильтрации, то есть 25 мл/мин. Таким образом, не только в единичном, но и во всей оставшейся массе действующих нефронов имеет место увеличение скорости клубочковой фильтрации. Вторым внутрипочечным компенсаторным процессом в условиях снижения массы действующих нефронов является уменьшение величины канальцевой реабсорбции воды с 99% до 97,6%. Эти две реакции — прирост клубочковой фильтрации каждого нефрона и повышение реабсорбции воды — позволяют поддерживать суммарный диурез на нормальном уровне — 1 мл/мин.

Аналогичные факты позволяют понять компенсаторные реакции и в отношении баланса натрия. Так, в сутки поступает в организм с пищей и водой около 152 ммоль натрия, и 95% этого количества выделяется из организма с мочой, что составляет 144 ммоль/сут. При нормальной массе действующих нефронов (2 миллиона) каждый нефрон экскретирует в сутки 72 нмоль натрия. При уменьшении массы действующих нефронов и сохранении баланса натрия, то есть экскреции тех же 144 ммоль/сут., но уже не двумя миллионами, а 500 тысячами нефронов, величина экскреции натрия

каждым нефроном возрастает до 288 наномолей, то есть соответственно в 4 раза. Фильтрационный заряд для натрия в почке в целом резко падает из-за общего падения фильтрации, но в каждом из оставшихся действующими нефронов возрастает. Для сохранения баланса натрия в организме и должного уровня экскреции катиона в этих условиях требуется снижение реабсорбции профильтровавшегося натрия.

Возрастание экскреции каждым из оставшихся нефронов происходит не только в отношении натрия, но и других электролитов, а также азотистых веществ, концентрация которых, например мочевины, в крови при ХПН нарастает и, соответственно, повышается их фильтрационный заряд. Таким образом, при хронической почечной недостаточности увеличенный объем жидкости в канальцах сочетается с повышенным содержанием в ней осмотически активных веществ, то есть в каждом нефроне имеет место осмотический диурез.

Осмотический диурез в каждом из сохранившихся нефронов влечет за собой потерю способности нефронов концентрировать или разводить мочу и реализовывать приспособительные реакции при изменениях поступления в организм воды и солей. Так, осмотический диурез ведет к возрастанию скорости экскреции электролитов и воды, поскольку подавляется реабсорбция Na^+ и Cl^- в восходящем колене петли Генле, из-за разведения водой уменьшается концентрация мочевины в собирательных трубочках, что способствует снижению осмотического градиента в интерстиции и концентрированию мочи. Соответственно, моча имеет осмолярность, близкую плазме крови. Потеря способности нефронов к активной реабсорбции осмотически активных веществ и особенно резкое уменьшение числа нефронов ведут к тому, что образование осмотически свободной воды в почках резко падает, и почки при хронической недостаточности теряют способность разводить мочу, то есть выделять ее с более низкой осмолярностью. Таким образом, ХПН сопровождается уменьшением способности почек как концентрировать, так и разводить мочу.

Потеря способности почек максимально концентрировать мочу особенно сказывается в условиях дефицита воды в организме, что может приводить к сокращению объемов жидкостей организма и обезвоживанию. Напротив, избыток поступления воды в организм в условиях, когда почки теряют способность к максимальному разведению мочи, приводит к замедлению выведения избытка воды из организма и гидратации.

Аналогичные нарушения отмечаются и в способности почек при хронической недостаточности компенсировать избыток или недостаток поступления натрия в организм. Так, у здоровых людей при резком ограничении приема натрия экскреция катиона с мочой может снижаться практически до нуля, а в условиях избыточного поступления натрия экскреция иона возрастает в 3 с лишним раза и может превышать 500 ммоль/сут. При ХПН экскреция натрия не может уменьшаться ниже 25 ммоль/сут. и возрастать выше 200 ммоль/сут., что связано с функциональными особенностями канальцевой реабсорбции катиона. Таким образом, имеет место сужение диапазона приспособительных реакций для поддержания внешнего баланса натрия.

Причины ограничения диапазона приспособительного снижения реабсорбции натрия и роста экскреции катиона заключаются прежде всего в

резко уменьшенной массе действующих нефронов и общем снижении скорости клубочковой фильтрации, а также повреждении значительной части канальцев действующих нефронов.

Уменьшение диапазона приспособительного роста реабсорбции натрия и ограничения экскреции катиона связано, во-первых, с осмотическим диурезом, не позволяющим реабсорбировать больше натрия, во-вторых, с повышением в крови и в клубочковом ультрафильтрате каждого нефрона концентрации фосфатов и сульфатов, не полностью реабсорбирующихся, а натрий является основным катионом, сопровождающим экскрецию этих анионов. Играют роль при этом и эффекты внепочечных регуляторных влияний, в частности, натриуретического атриопептида, ограничивающего возможности реабсорбции натрия. Органическое поражение при ХПН многих канальцев ослабляет функции их транспортных систем, что не позволяет максимально активировать процесс реабсорбции. Таким образом, почки в условиях хронической недостаточности обязательно экскретируют как минимум 25 ммоль/сут. натрия, и для поддержания внешнего баланса больные должны получать с пищей по крайней мере 20 ммоль Na^+ в сутки. Следовательно, обязательным условием сохранения внешнего баланса натрия является его дозированный прием.

Необходимым условием поддержания при ХПН внешнего баланса азотистых соединений, прежде всего креатинина и мочевины, является повышение их концентрации в крови, обусловленное снижением экскреторной функции почек. Так, экскреция креатинина и мочевины определяется преимущественно величиной их клубочковой фильтрации, и в условиях резкого уменьшения массы действующих нефронов при ХПН и, соответственно, общей скорости клубочковой фильтрации в почке, фильтрационный заряд креатинина и мочевины может поддерживаться только при росте их концентрации в плазме. Прирост концентрации азотистых соединений в крови при ослаблении способности почек к их экскреции, в свою очередь, является необходимым условием поддержания почкой внешнего баланса азотсодержащих веществ.

Помимо почек, в поддержание внешнего баланса этих веществ вовлекаются внепочечные компенсаторные реакции, прежде всего желудочно-кишечного тракта и печени. Так, накапливающаяся в крови при почечной недостаточности мочевина начинает выделяться в желудочно-кишечном тракте. Здесь под влиянием ферментов микрофлоры кишечника происходит ее гидролиз и образуется аммиак. Всасываясь в сосуды системы портальной вены, аммиак поступает в печень, где вовлекается в трансаминирование с образованием аминокислот, используемых в синтезе белков. Этот нормальный цикл утилизации аммиака усиливается при уремии, так как повышается образование аммиака в кишечнике. Внепочечная компенсация нарушения баланса азотистых соединений также стимулируется ограничением поступления пищевых белков, что происходит у большинства больных с ХПН в результате падения аппетита. Кругооборот эндогенного аммония, происходящий в организме в таких случаях, ведет к повышению распада эндогенной мочевины и снижению ее ежедневного образования. Эти процессы, естественно, несколько уменьшают уровень мочевины плазмы крови, требующийся для поддержания ее внешнего баланса почками. Уменьшению уров-

ня мочевины в крови способствует и ее выделение потовыми железами и слизистой дыхательных путей.

Внешний баланс калия при ХПН длительное время поддерживается почкой, поскольку калий экскретируется не только за счет фильтрации, но и в значительной степени путем канальцевой секреции. Компенсаторное увеличение экскреции калия в случаях его избыточного поступления в организм не ограничено, как для натрия, возможностями снижения канальцевой реабсорбции, но обеспечивается ростом канальцевой секреции, и в таких случаях экскреция калия может быть в 3,5 раза выше, чем фильтрующиеся его количества. При снижении массы действующих нефронов в условиях почечной недостаточности повышение канальцевой секреции калия компенсирует уменьшение фильтрационного заряда калия, возникающее за счет снижения скорости клубочковой фильтрации. Однако после того, как компенсаторный рост канальцевой секреции достигает максимума (350%) и уровень калия в крови приобретает тенденцию к повышению, компенсация внешнего баланса катиона обеспечивается увеличением экскреции калия с калом. Так, если у здорового человека с калом ежедневно выделяется около 10% калия, поступившего с пищей, то при тяжелой ХПН экскреция растет до 50% суточного поступления и содержание калия в кале становится выше, чем даже при диарее.

Хотя почки при хронической их недостаточности и способны довольно долго поддерживать внешний баланс калия, диапазон приспособительных изменений экскреции катиона, тем не менее, существенно снижен. При резком повышении поступления калия, например, в условиях избыточного приема, разрушении тканей, переливании «старой» консервированной крови с частично гемолизированными эритроцитами, уровень катиона в крови значительно повышается и его баланс долго не восстанавливается. Резкое ограничение поступления калия в организм и у здорового человека компенсируется очень медленно, а в условиях ХПН резкое ограничение приема калия ведет к гипокалиемии.

ХПН сопровождается нарушениями экскреции и внутреннего баланса фосфатов и кальция. При уменьшении числа действующих нефронов и падении скорости клубочковой фильтрации в крови несколько возрастает содержание фосфата и снижается содержание кальция. Возникающая при этом активация секреции паратирина ведет к уменьшению канальцевой реабсорбции фосфата, вслед за чем устанавливается низкий фильтрационный заряд фосфата при низком уровне реабсорбции аниона, и уровень фосфата в крови сохраняется нормальным. Дальнейшее уменьшение массы действующих нефронов при прогрессировании ХПН ведет к тому, что в условиях снижения скорости клубочковой фильтрации в нефроне в 5 и более раз уменьшение канальцевой реабсорбции достигает максимума и дальше снизиться не может, поэтому в крови начинает расти уровень фосфата. В результате повышается фильтрационный заряд аниона, что и поддерживает нормальную экскрецию фосфата малым числом нефронов и, соответственно, поддерживает внешний баланс аниона.

Повышенный уровень фосфата в крови при ХПН является стимулом для секреции паратирина, содержание которого в крови в этих условиях стойко увеличено. Росту секреции паратирина способствует и падение уровня кальция в крови. Последнее связано прежде всего с тем, что приводящее к почеч-

ной недостаточност
ткани вызывает уме
чему также способс
стентность к витами
мирование резисте
желудочно-кишечн
ной ткани. Гипока
ратирина околощит
виях резистентност
теодистрофия (рис.
маляции, фиброзн
остеодистрофии сп
при ХПН, буферир
нов кальция.

Рис. 11.11. Осн
тато
Толс
ке —

ной недостаточности токсическое или ишемическое повреждение почечной ткани вызывает уменьшение продукции почками кальцитриола ($1,25(OH)_2D_3$), чему также способствует гиперфосфатемия. Одновременно возникает и резистентность к витамину D. Уменьшение уровня кальцитриола в крови и формирование резистентности к нему ведут к падению всасывания кальция из желудочно-кишечного тракта и ослаблению мобилизации катиона из костной ткани. Гипокальциемия является мощным стимулом для секреции паратирина околощитовидными железами. Под влиянием паратирина в условиях резистентности костной ткани к кальцитриолу возникает почечная остеодистрофия (рис. 11.11), проявляющаяся у больных с ХПН в виде остеомаляции, фиброзного остеита, остеосклероза или остеопороза. Развитию остеодистрофии способствует и положительный баланс водородных ионов при ХПН, буферирование которых костной тканью вызывает потери ею ионов кальция.

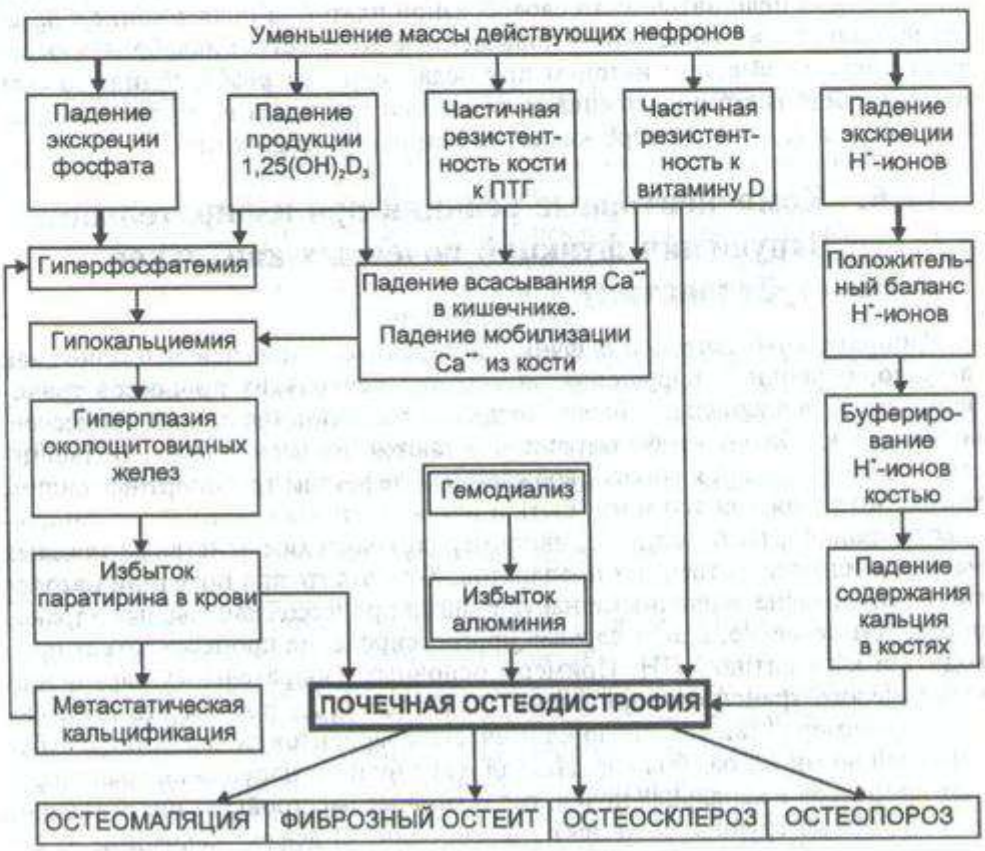


Рис. 11.11. Основные механизмы остеодистрофии при почечной недостаточности.

Толстые стрелки — ведущие патогенетические факторы. В двойной рамке — возможное влияние аппарата «искусственная почка».

Компенсаторные реакции на снижение почечной экскреции H^+-ионов, их накопление в крови и формирование в организме положительного баланса H^+-ионов проявляются не только в связывании H^+-ионов буферными системами крови, но также в снижении приема пищевых белков и, соответственно, образования нелетучих кислот. Важнейшей компенсаторной реакцией в организме при ацидозе является буферирование H^+-ионов гидроксиапатитом костной ткани, что вызывает потерю ею кальция, большая часть которого затем экскретируется с мочой. Установлено, что если кости ежедневно буферируют около 15 ммоль H^+-ионов — как это происходит при ХПН — за 3 года они могут потерять почти 50% кальция, что является важнейшей причиной остеодистрофии. Сниженная способность экскретировать H^+-ионы при их избыточном образовании в организме, например, при белковом питании, обусловлена, как правило, значительной потерей почечной ткани и неспособностью увеличивать продукцию аммиака при соответствующем поступлении в клетки дополнительных количеств глутамата в качестве субстрата. Сниженная способность экскретировать H^+-ионы является при почечной недостаточности своеобразной платой за поддержание в организме баланса Na^+ и фосфата — повышенные количества бикарбоната выводятся почками вместе с натрием при ослаблении их реабсорбции, то есть почки прежде всего поддерживают объемный гомеостаз и, соответственно, гемодинамику, даже в ущерб кислотно-основному состоянию.

11.6. Компенсаторные реакции при избирательном нарушении функций почечных канальцев (тубулопатии)

Избирательные нарушения функций почечных канальцев включают, как правило, первичные нарушения одного или нескольких процессов транспорта веществ в канальцах почек, тогда как большинство других процессов, включая и клубочковую фильтрацию, остаются неизмененными. Большинство этих нарушений являются врожденным дефектом транспортных систем клеток эпителия, однако могут быть и приобретенные расстройства канальцевого транспорта, вызванные, например, токсическим действием тяжелых металлов или лекарственных препаратов. Хотя эта группа почечной патологии и обусловлена первичными нарушениями процессов канальцевого транспорта, тем не менее, в ряде случаев прогрессирование процесса может приводить и к развитию ХПН. Примеры основных избирательных нарушений канальцевого транспорта приведены в таблице 11.2., причем это действительно примеры, так как число клинических вариантов заболеваний с тубулопатией во много раз больше. Исходя из основного нарушения транспортных процессов в канальцах почек, все подобные расстройства подразделяют на 4 основные группы: 1) дефект реабсорбции, 2) дефект секреции, 3) дефект проницаемости и 4) клубочково-канальцевый дисбаланс.

По механизмам возникающих в канальцах дефектов транспорта выделяют несколько групп нарушений: 1) ослабление захвата веществ люминальной (то есть со стороны просвета канальца) мембраной; 2) чрезмерный обратный выход веществ из внутриклеточного пула в просвет канальца; 3) нарушение внутриклеточного катаболизма транспортируемого вещества, его

Примеры и

Название
Почечный несахарны диабет
Почечная глюкозури
Почечный каналь-цевый ацидоз 1 и 2 типа
Резистентный к витамину D рахит (семейная гипофосфатемия)
Псевдогипопаратирес
Цистинурия
Болезнь Хартнупа
Синдром Фанкони и близкие синдромы (Тони-Фанкони, Лаува и др.)
Иминоглицинурия
Малабсорбция метионина

накопление внутри
свет канальца; 4) сни
брану в околоканал
рез люминальную
через базолатеральн
проницаемости лю
средуемых транспо
ного метаболизма
канальцевый ацидо
скими и довольно
транспортных систе

Почечный канал
нальцевого ацидоза
го нарушения доста

Таблица 11.2

Примеры избирательного нарушения канальцевых функций.

Название	Основной почечный дефект
Почечный несахарный диабет	Падение реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках из-за снижения чувствительности к вазопрессину и/или нарушения кортико-папиллярного интерстициального осмотического градиента
Почечная глюкозурия	Падение реабсорбции глюкозы из-за падения максимального канальцевого транспорта
Почечный канальцевый ацидоз 1 и 2 типа	Падение реабсорбции HCO_3^- при проксимальном типе ацидоза (тип 2) Падение секреции H^+-ионов при дистальном типе ацидоза (тип 1)
Резистентный к витамину D рахит (семейная гипофосфатемия)	Падение реабсорбции фосфата
Псевдогипопаратиреоз	Усиление реабсорбции фосфата и падение реабсорбции кальция
Цистинурия	Падение реабсорбции аминокислот: цистина и/или лизина, аргинина и орнитина
Болезнь Хартнупа	Падение реабсорбции некоторых алифатических и нейтральных альфа-аминокислот (глутамина, серина, аспарагина, гистидина, треонина, триптофана), исключая глицин и иминокислоты
Синдром Фанкони и близкие синдромы (Тони-Фанкони, Лаува и др.)	Падение проксимальной реабсорбции всех аминокислот, фосфата, глюкозы, а также в поздние стадии — HCO_3^-, K^+, реабсорбции воды, возможно вторично по отношению к гипокалиемии и гиперкальциурии
Иминоглицинурия	Падение реабсорбции пролина, гидроксипролина и глицина
Малабсорбция метионина	Падение реабсорбции метионина

накопление внутри клеток и, соответственно, увеличенный возврат в просвет канальца; 4) сниженный транспорт вещества через базолатеральную мембрану в околоканальцевую жидкость, 5) уменьшение секреции вещества через люминальную мембрану, его накопление внутри клеток и выделение через базолатеральную мембрану в околоканальцевую жидкость, 6) дефекты проницаемости люминальной мембраны, 7) нарушения гормонально-опосредуемых транспортных систем клеток за счет расстройств внутриклеточного метаболизма и обмена в околоканальцевом интерстиции. Почечный канальцевый ацидоз, цистинурия и синдром Фанкони являются классическими и довольно распространенными примерами дефектов канальцевых транспортных систем.

Почечный канальцевый ацидоз. Описано семь вариантов почечного канальцевого ацидоза, однако для понимания принципов формирования этого нарушения достаточно выделить два основных его типа: а) дистальный

почечный канальцевый ацидоз, классический, или 1-го типа, и б) проксимальный почечный канальцевый ацидоз, или 2-го типа. Основным проявлением почечного канальцевого ацидоза любого типа является недостаточная способность почек подкислять мочу, то есть снижать ее pH. На рис. 11.12 приведены основные канальцевые механизмы, за счет которых осуществляется подкисление мочи. Согласно этим механизмам, дефект способности проксимальных канальцев реабсорбировать основное количество профильтровавшегося HCO_3^- влечет за собой развитие проксимального канальцевого ацидоза, а потеря способности клеток секретировать H-ионы против значительного электрохимического градиента и титрования буферных соединений мочи, главным образом HPO_4^{-2}, до титруемых кислот типа NaH_2PO_4, что происходит преимущественно в дистальных канальцах, приводит к развитию дистального канальцевого ацидоза. Оба типа канальцевого ацидоза сопровождаются потерями с мочой HCO_3^- и, как следствие, уменьшением концентрации этого аниона в крови, вследствие чего в крови растет уровень хлорида; обе формы ацидоза называют «гиперхлоремическим ацидозом».

При проксимальном ацидозе потеря HCO_3^- с мочой происходит вследствие снижения способности канальцев реабсорбировать HCO_3^- и уменьшения почечного порога для HCO_3^- (то есть концентрация аниона в плазме, при которой HCO_3^- появляется в моче, становится ниже нормальной). Избыток HCO_3^-, поступающий в дистальные отделы канальцев, не успевает там реабсорбироваться и выделяется с мочой. В крови снижается уровень HCO_3^-, развивается ацидоз. Однако способность почки к секреции H^+-ионов и подкислению мочи не нарушена, и pH мочи может быть нормальным или сниженным. Если дополнительным введением аниона в организм $[HCO_3^-]$ в крови увеличивается, то pH мочи значительно растет из-за прироста экскреции HCO_3^-. Таким образом, при проксимальном ацидозе pH мочи может варьировать в широких пределах в зависимости от уровня HCO_3^- в крови.

При дистальном ацидозе потеря с мочой HCO_3^- связана с низким уровнем канальцевой секреции H^+-ионов. Так, в нормальной почке на каждый секретированный H^+-ион реабсорбируется один ион HCO_3^-; в дистальных канальцах обычно реабсорбируется от 10 до 20% профильтровавшегося HCO_3^-. Следовательно, дефект систем, секретирующих H^+-ионы, влечет за собой потерю с мочой ионов HCO_3^-. Избыток HCO_3^- в моче ведет ведет к росту pH мочи и, в отличие от проксимального ацидоза, при дистальном ацидозе почки не в состоянии снижать pH мочи ниже 6,0, каким бы выраженным ни был ацидоз, так как экскреция H^+-ионов в виде титруемой кислотности или аммонийных солей снижена.

Приведенные различия в механизме развития ацидоза объясняют, почему для устранения дистального ацидоза требуются небольшие количества экзогенно вводимого $NaHCO_3$ (около 1 ммоль/кг массы тела в сутки), а для купирования проксимального ацидоза, когда пропорционально ацидозу растет экскреция с мочой HCO_3^-, необходимо вводить $NaHCO_3$ в 5–10 раз больше, чтобы поддерживать в крови нормальный уровень $[HCO_3^-]$.

При проксимальном ацидозе, особенно в случаях его лечения избытком HCO_3^-, имеют место повышенные потери калия с мочой и гипокалиемия. Калийурез вызван избыточным поступлением в дистальные отделы канальцев $NaHCO_3$, реабсорбцией Na^+ и секрецией калия, а также

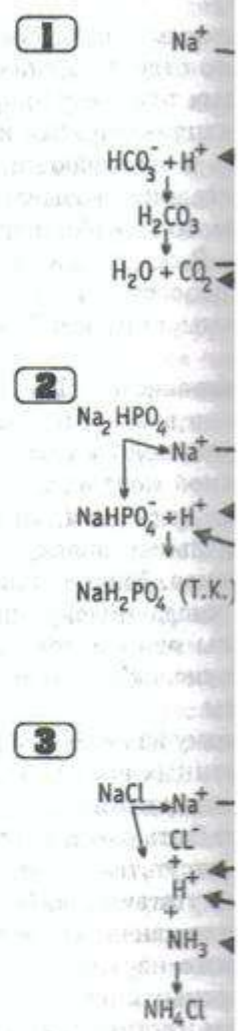


Рис. 11.12. Три ос
основн
Кружк

повышающейся разн
ток канальцев.

Синдром Фанкони.
виде нарушения реаб
фосфата. Нарушения
экзогенных токсинов
миеломной болезни.
терей фосфатов (рахи

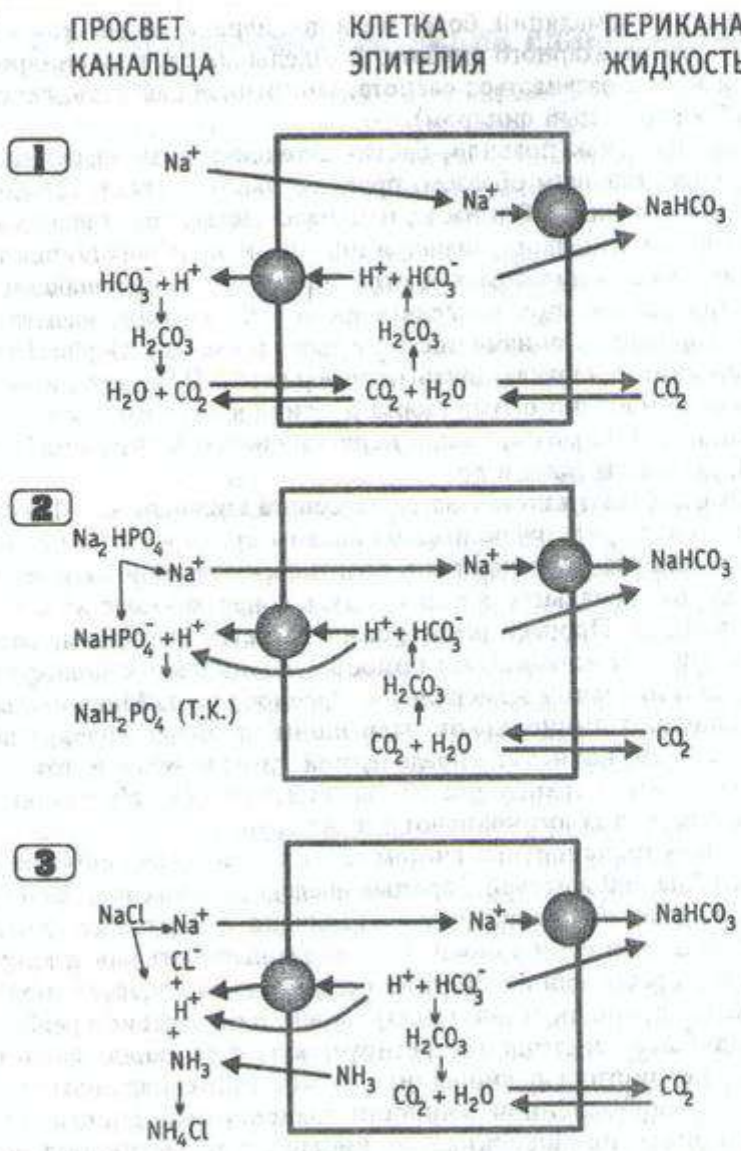


Рис. 11.12. Три основных пути участия почки в поддержании кислотно-основного состояния.

Кружками обозначены ионные насосы мембран.

повышающейся разностью потенциалов на люменальной мембране клеток канальцев.

Синдром Фанкони. Этот дефект канальцевого транспорта проявляется в виде нарушения реабсорбции практически всех аминокислот, глюкозы и фосфата. Нарушения могут быть наследственными, вызванными действием экзогенных токсинов, отмечаться после почечной трансплантации и при миэломной болезни. Основные проявления синдрома у детей связаны с потерей фосфатов (рахит, нарушения развития, почечная недостаточность), а у

взрослых — в виде остеомаляции, болей в костях, нервно-мышечной слабости и нефрогенного несахарного диабета. В отдельных случаях синдрома у взрослых людей может развиваться слепота, умственная слабость, гипотензия (окулоцереброренальный синдром).

Синдром Фанкони, как правило, связан с токсическим повреждением эпителия канальцев, главным образом, проксимального отдела, где происходит реабсорбция токсинов. Одним из наиболее частых токсических факторов, повреждающих канальцы, является цистин, накапливающийся в избыточных количествах в лизосомах клеток организма и нарушающий их функции. Это происходит при наследственном заболевании, называемом цистинозом. В здоровом организме цистин в свободном, то есть вне пептидных цепей, состоянии в клетках почти не выявляется. В основе цистиноза лежат нарушения мембранного транспорта цистина в лизосомах клеток печени, селезенки, костного мозга, мышц, нервной системы, эпителии почечных канальцев, роговицы глаза и др.

Избирательные дефекты канальцевого транспорта аминокислот. Для большинства аминокислот, фильтрующихся из плазмы крови в мочу, процессы канальцевого транспорта заключаются в практически полной их реабсорбции в проксимальных канальцах, в связи с чем в конечной моче их концентрация близка к нулю. Процесс реабсорбции является активным, то есть энергозависимым и осуществляется с помощью специальных молекул щеточной каемки люминальной мембраны — переносчиков. Максимальный канальцевый транспорт аминокислот, зависящий от числа молекул-переносчиков, для всех аминокислот определенной группы один и тот же. В связи с этим, нарушения транспорта одной из аминокислот сочетаются с нарушениями и для других аминокислот той же группы.

Дефектность этих транспортных систем ведет к одному из наиболее распространенных (1 на 600 жителей Европы) наследственных нарушений — цистинурии, при которой в моче резко увеличено содержание цистина. При разных видах цистинурии клиренс цистина может быть равен клиренсу инулина, то есть реабсорбция цистина полностью отсутствует, может в 2 раза превышать клиренс инулина, то есть наряду с отсутствием реабсорбции значительная часть цистина экскретируется за счет канальцевой секреции. Всасывание цистина в кишечнике может также нарушаться, что свидетельствует об определенной общности транспортных систем почечных канальцев и эпителия кишечника, но вместе с тем цистинурия может быть и без нарушений всасывания в кишечнике. У больных с выраженной цистинурией (до 1300 мг в сут.) существует постоянная опасность образования цистиновых кристаллов и камней (у 50% больных происходит их образование), несмотря на то, что цистин растворим и может находиться в моче в перенасыщенном растворе. Растворимость цистина зависит от pH, она ниже при pH = 5,0–6,5, т. е. нормальных значениях, но становится резко повышенной при росте pH до 8,0. В связи с этим, понятны мероприятия, рекомендуемые для предотвращения камнеобразования: 1) ограничение ежедневного образования цистина за счет диеты, 2) повышение растворимости цистина в моче путем увеличения pH мочи (прием больших количеств таблетированного $NaHCO_3$), 3) повышения количества образующейся мочи за счет избыточного питья (до 4 л в день), 4) прием препаратов, переводящих цистин в более легко растворимую форму (пеницилламин).

11.7. Компе

Наличие единств
денного порока разв
почке имеет место у
ронов и их количес
капилляров на еди
почки нормальны, т
за счет компенсатор
няет все функции,
чество и состав моч
нию мало отличают
бочковой фильтрац
ям, в каждом нефро

В оставшейся по
происходит увелич
кает, а масса органа
процессы в единств
ко этапов. Прежде
периодичность функ
ционированием. За
логическим измене
зии, что уже через 2
ния массы почки.
почки обеспечиваю

По особенностя
нений в оставшейс
удаления почки, ос
40% дооперационно
течение нескольких
тигает дооперацион
оказывается равны
томии происходит
бенно в течение пе
ковой фильтрации,
дооперационого ур
повышается клирен
реза, и объем выдел

Вторая стадия ф
жается 2–3 месяца,
должающий увелич
дии дооперационно
ций почки к этому
клубочковой фильт
оказываются более
фильтрационному з
цевой реабсорбции

Спустя 3–4 мес
фаза компенсации,

11.7. Компенсация функций единственной почки

Наличие единственной почки в организме может быть следствием врожденного порока развития или нефрэктомии. При врожденной единственной почке имеет место увеличение ее массы и гипертрофия ткани. Развитие нефронов и их количество нормальны, однако их размеры увеличены, число капилляров на единицу массы ткани повышено. Функции единственной почки нормальны, то есть уменьшенная вдвое масса действующих нефронов за счет компенсаторной гиперфункции и гипертрофии полноценно выполняет все функции, в результате чего у индивидуумов с одной почкой количество и состав мочи, способность почки к ее концентрированию и разведению мало отличаются от людей с двумя почками. Хотя общая скорость клубочковой фильтрации в единственной почке близка нормальным значениям, в каждом нефроне эта величина существенно больше.

В оставшейся после нефрэктомии единственной почке довольно быстро происходит увеличение массы органа, при этом новых нефронов не возникает, а масса органа растет за счет гипертрофии нефронов. Компенсаторные процессы в единственной почке после нефрэктомии реализуются в несколько этапов. Прежде всего, в почке мобилизуются функциональные резервы, периодичность функционирования нефронов сменяется их постоянным функционированием. Затем гиперфункция структур нефронов ведет к их морфологическим изменениям в виде гипертрофии и внутриклеточной гиперплазии, что уже через 2 недели после нефрэктомии проявляется в виде увеличения массы почки. Наконец, гипертрофированные структуры единственной почки обеспечивают повышение ее функций.

По особенностям функций выделяют три стадии компенсаторных изменений в оставшейся почке. В первую стадию, длящуюся около суток после удаления почки, оставшаяся почка функционирует примерно на уровне 20–40% дооперационного суммарного функционального уровня обеих почек. В течение нескольких последующих дней уровень ее функционирования достигает дооперационного, после чего вновь снижается и спустя 2–4 недели оказывается равным 65–80% суммарного дооперационного. После нефрэктомии происходит постепенный медленный рост почечного кровотока, особенно в течение первого месяца, соответственно растет и скорость клубочковой фильтрации, достигающая спустя месяц примерно 2/3 суммарного дооперационого уровня обеих почек. Наиболее существенно в этот период повышается клиренс мочевины, что создает условия для осмотического диуреза, и объем выделяемой мочи не отличается от дооперационных значений.

Вторая стадия функционально-морфологической компенсации продолжается 2–3 месяца, в это время происходит нарастание массы органа, продолжающий увеличиваться почечный кровоток достигает к концу этой стадии дооперационного суммарного уровня обеих почек. Большинство функций почки к этому времени полностью восстанавливается, однако скорость клубочковой фильтрации и фильтрационный заряд большинства веществ оказываются более высокими, чем при наличии двух почек. Соответственно фильтрационному заряду, повышенными оказываются и показатели канальцевой реабсорбции веществ.

Спустя 3–4 месяца после нефрэктомии проявляется третья стабильная фаза компенсации, когда перенесший нефрэктомию человек является прак-

тически здоровым, единственная почка полностью обеспечивает гомеостазис, тем не менее, ее приспособительные изменения функций весьма ограничены по сравнению с людьми, имеющими две почки. Хотя единственная почка при физиологических сдвигах гидратации вполне адекватно осуществляет концентрирование и разведение мочи, меняет экскрецию электролитов и неэлектролитов в соответствии с их поступлением или образованием в организме, тем не менее диапазон приспособительных изменений функции почки к экстремальным условиям оказывается суженным. Лицам с единственной почкой не рекомендуется находиться в условиях, вызывающих резкую дегидратацию организма (работы в горячих цехах, ограничения приема жидкости), равно как и гипергидратацию (работа в условиях повышенной влажности, избыточные приемы жидкости). Более чувствительна единственная почка и к повреждающему действию инфекционных и токсических агентов, нарушениям кальциевого гомеостазиса.

11.8. Компенсация функций путем трансплантации почки

Трансплантация почки является одним из наиболее эффективных средств спасения жизни больных с терминальной стадией ХПН. После проведения трансплантации, как правило, сразу же после включения почки в кровоток она начинает выделять мочу, при этом отмечается выраженная полиурия, иногда достигающая 10 л в сутки. Причиной полиурии прежде всего является осмотический диурез, поскольку накопившаяся в крови до трансплантации почки мочевина фильтруется в больших количествах и ее фильтрационный заряд очень высок. Полиурии способствует и значительное повышение объема внеклеточной жидкости в организме в период, предшествующий трансплантации. Определенную роль играет и то обстоятельство, что пересаженная почка лишена иннервации, что, как известно, способствует полиурии.

Значительная полиурия, а также имеющие место в трансплантате нарушения функций проксимальных канальцев вызывают выраженную потерю ионов натрия, при полиурии организм теряет и много калия, что требует постоянного врачебного контроля их уровня в крови, наряду с контролем объема крови, и своевременной коррекции. Избыточные потери жидкости в период полиурии могут вести к снижению венозного давления и расстройствам гемодинамики в организме.

В первый период после трансплантации почки протеинурия достигает более 3 г/сут. Наряду с усилением проницаемости гломерулярного фильтра для белка в пересаженной почке, ведущее значение в происхождении протеинурии имеет ограничение реабсорбции белка, особенно крупномолекулярного, в проксимальном отделе канальцев. Ослабление канальцевого транспорта проявляется в почечном трансплантате и в отношении других веществ — в виде глюкозурии, фосфатурии, аминоацидурии. Осмотический диурез сохраняется в первые месяцы после трансплантации почки. Большинство почечных функций восстанавливается до близких к нормальным значениям спустя 4 месяца, если не развиваются реакции отторжения трансплантата. Нередким явлением после трансплантации почек является

артериальная гипертензия, как правило связанная с избыточной продукцией ренина при ишемических явлениях в коре почки.

11.9. Искусственные способы компенсации нарушенных функций почки

В условиях острой и ХПН, как правило сопровождающихся уремией, применяют несколько способов искусственной компенсации нарушенных функций почек. К их числу относят обменное переливание крови, перитонеальный диализ, кишечный диализ, экстракорпоральные методы очищения крови с применением искусственной почки. Последние делят на методы с использованием ультрафильтрации плазмы крови и методы экстракорпорального диализа без ультрафильтрации. Все эти методы предусматривают внепочечное очищение крови и, как правило, обеспечивают лишь временный эффект, прямо не влияя на патологические процессы, протекающие в почках. Однако при обратимых явлениях острой почечной недостаточности такая искусственная компенсация нарушений гомеостазиса способствует восстановлению основных почечных функций.

Обменное переливание крови — это одновременное массивное кровопускание и массивное вливание крови донора, то есть замена значительной части крови пациента кровью здорового донора. В зависимости от состояния гидратации организма, величины объема крови и гемодинамических характеристик, обменное переливание может быть *сбалансированным* (равенство удаляемых и вливаемых объемов крови) и несбалансированным, например, при гипергидратации с гемодинамическими нарушениями восполнение объема кровопускания производят с дефицитом в 200–400 мл. Обменное переливание крови используют, как правило, в двух случаях: 1) при внутрисосудистом гемолизе, обычно септической природы, для предотвращения или устранения токсического действия гемоглобина на канальцевый аппарат почек и, следовательно, острой почечной недостаточности; при этом обменная гемотрансфузия способствует также нормализации сниженного, как правило, при внутрисосудистом гемолизе АД; 2) при острой почечной недостаточности с анурией, анемией, уменьшением эффективного осмотического давления и тяжелым ацидозом. Вместе с тем, обменное переливание крови даже в объеме 5–6 литров/сутки обновляет около 2/3 объема плазмы, соответственно около 1/6 объема внеклеточной жидкости и всего 1/15 общего количества воды в организме. Для мочевины, содержащейся преимущественно в воде организма, это также составляет 1/15 ее количества, что примерно равно количеству мочевины, образующейся в организме за сутки. Таким образом, обменное переливание крови способно снизить азотемию при почечной недостаточности лишь на сутки.

Перитонеальный диализ, то есть использование для диализа в качестве мембраны серозного покрова брюшины, является эффективным способом удаления из организма мочевины. В течение 10–16 часов через брюшную полость пропускают до 20–30 л жидкости. Состав жидкости, используемый для перфузии брюшной полости, зависит от изменений состава внутренней среды организма при почечной недостаточности. Так, при гиперкалиемии в перфузате исключают хлористый калий, при гиперфосфатемии — фосфор-

нокислый натрий, при отеках — заменяют хлористый натрий глюкозой. С помощью перитонеального диализа удается удалить из организма 20—40 г мочевины, однако сама процедура перитонеального диализа травматична и неприятна для пациента, а инфекционные осложнения и перитонит, наряду с возможностью развития отека легких при отсутствии контроля за водно-солевым и гемодинамическим гомеостазисом, существенно ограничивают применение перитонеального гемодиализа.

Кишечный диализ, то есть использование слизистой кишечника в качестве фильтрующей мембраны, принципиально мало отличается от перитонеального диализа и применяется для удаления азотистых шлаков из плазмы крови. Гипертонический по отношению к плазме крови раствор, основу которого составляет медленно всасываемая сахароза, вводится через зонд в двенадцатиперстную кишку в течение 2—3 часов со скоростью 3—4 л/час. Электролитный состав раствора, как и в случае перитонеального диализа, зависит от соответствующих электролитных изменений в плазме крови. Уже через 30 минут после начала перфузии кишечника начинается выделение перфузата из прямой кишки. С помощью кишечного диализа при почечной недостаточности возможно удалить из организма за один сеанс 5—10 г мочевины, что оптимально при невысокой степени недостаточности, но слишком мало при уремии с азотемией. Весьма эффективен этот способ у больных с гиперкалиемией и отеками, так как за сеанс диализа можно удалить 1—3 литра жидкости. Для удаления избытка фосфатов и сульфатов метод непригоден. Кишечный диализ благодаря своей относительной простоте и доступности применяют при отсутствии аппарата «искусственная почка».

Экстракорпоральный диализ с помощью аппарата «искусственная почка» без ультрафильтрации представляет собой метод очищения плазмы крови с помощью диализа через искусственную мембрану, например, целлофан. Мембрана, поверхностью до 20 кв. метров, с одной стороны соприкасается с кровью, а с другой — с диализирующей жидкостью, обычно близкой по составу нормальной плазме крови. За время сеанса очищения с помощью искусственной почки быстро и значительно улучшаются биохимические показатели крови и общее состояние больных с почечной недостаточностью. В условиях анурии при острой почечной недостаточности применение искусственной почки компенсирует нарушения гомеостазиса и спасает жизнь многим больным. При ХПН показания к использованию искусственной почки ограничены, главным образом, из-за возможности гемодинамических осложнений, и сводятся лишь к подготовке больных в терминальных стадиях к операции трансплантации почки. Тем не менее, еженедельным гемодиализом через хронически канюлированные кровеносные сосуды удается продлить жизнь больных с терминальной стадией почечной недостаточности на полгода и более.

Искусственная почка с гемофильтрацией имеет систему насосов, обеспечивающих трансмембранное давление жидкости, что и вызывает процесс ультрафильтрации плазмы. При этом, как и в естественной почке, скорость удаления веществ разной молекулярной массы одинакова и плазма крови очищается от относительно крупномолекулярных субстанций, накопление которых имеет место при уремии. Естественно, что теряемая организмом при гемофильтрации жидкость должна быть постоянно воспол-

няема вливанием значительных количеств стерильных растворов. В то же время, используя сорбенты и добавляя в ультрафильтрат необходимые электролиты, можно получить регенерированный ультрафильтрат, который после дегазации и стерилизации специальными фильтрами успешно применяется для реинфузии пациентам. Гемофильтрация быстрее, чем гемодиализ, нормализует обмен фосфора в организме и, соответственно, купирует остеодистрофию при почечной недостаточности. Этому же способствует и снижение концентрации в плазме паратирина, частично фильтруемого через мембрану.

Для достижения высокой скорости удаления жидкости и высокомолекулярных соединений из плазмы крови при высоком очищении ее от низкомолекулярных веществ некоторые аппараты искусственной почки имеют комбинированные системы, сочетающие гемофильтрацию с гемодиализом.

Глава 12. Физиологические системы детоксикации*

В процессе жизнедеятельности в организме человека постоянно образуются *токсические вещества*, представляющие собой, главным образом, конечные и промежуточные продукты обмена веществ. В физиологических условиях концентрация этих веществ в крови и тканях не достигает токсических значений, так как они практически полностью обезвреживаются, благодаря наличию в организме высокоэффективных систем детоксикации и/или выводятся через почки, с выдыхаемым воздухом и т. д. В условиях патологии (например, при печеночной и почечной недостаточности, сахарном диабете, кишечной непроходимости) образование эндогенных токсических веществ значительно увеличивается или нарушается их выведение, что ведет к развитию интоксикации (эндотоксикоз). При физиологических нагрузках, сопровождающихся усилением катаболических процессов (физические нагрузки, повышение температуры окружающей среды, психоэмоциональный стресс, нарушения количественного и качественного состава пищи), образование метаболитов, обладающих токсическими свойствами, также возрастает, но и увеличивается активность систем детоксикации.

12.1. Токсические вещества, образующиеся в организме

Эндогенные токсические вещества и их классификация. Эндогенные токсические вещества, образующиеся в организме, имеют разную химическую природу, и условно их подразделяют на следующие группы:

— *конечные и промежуточные продукты* обмена веществ (аммиак, мочевина, креатинин, билирубин, ацетон, органические летучие кислоты, метаболиты кислорода и т. д.);

— *биологически активные вещества* в высоких концентрациях (кинины, цитокины, биогенные амины и т. д.);

— *продукты жизнедеятельности кишечной микрофлоры* — протеиногенные амины, фенол, скатол и т. д.;

— *продукты протеолиза* (в том числе *молекулы средней массы*), *комплексы ферментов*, выделяющиеся из клеток при их повреждении и естественной гибели (обновление эпителия, разрушение лейкоцитов и др.).

Некоторые токсические вещества эндогенного происхождения постоянно выделяются из организма во внешнюю среду (водород, метан, сероводород, летучие жирные кислоты и др.), поэтому при длительном пребывании

* Глава написана профессором Н. Н. Петрищевым.

здорового человек
ляемых им токсич
вызывающего пов
Пищевой режи
сивность метабол
гих факторов, в то
при избытке пост
вая диета) увелич
ках, образование
тистых компонент

Содержание аз

Азотистые компоненты	Н
Общий азот мочи	
Азот мочевины	
Азот аммония	
Азот креатинина	
Азот мочевой кислоты	
Остальной азот	

Увеличение э
шение активност
новой диете пре
являются эффект
Избыточная
недостаточность
ком. Так, у детей
бомилтрансфера
ется гипераммон
другие проявлен
чении белка в пи
При голодани
диетической тер
зование кетонов
новые тела являю
ское действие ке
ацетоном, котор
немии нарушает
ность центральн
окисляется в ци
кислот, заменим

здорового человека в герметизированных помещениях концентрация выделяемых им токсических веществ в воздухе может увеличиваться до уровня, вызывающего появление клинических признаков интоксикации.

Пищевой режим человека и образование токсических метаболитов. Интенсивность метаболических процессов в организме человека зависит от многих факторов, в том числе от количества и качественного состава пищи. Так, при избытке поступления с пищей азотистых соединений (высокопротеиновая диета) увеличиваются процессы дезаминирования аминокислот в клетках, образование аммиака, мочевины. При этом возрастает содержание азотистых компонентов в моче (таблица 12.1).

Таблица 12.1

Содержание азотистых компонентов мочи при высокопротеиновой диете.

Азотистые компоненты	Нормальное потребление белка		Высокопротеиновая диета	
	г	%	г	%
Общий азот мочи	13,2	100,0	23,28	100,0
Азот мочевины	11,36	86,1	20,45	87,9
Азот аммония	0,4	3,0	0,82	3,5
Азот креатинина	0,61	4,6	0,64	2,7
Азот мочевой кислоты	0,21	1,6	0,3	1,3
Остальной азот	0,62	4,7	1,07	4,6

Увеличение экскреции конечных азотистых метаболитов, а также повышение активности ферментов цикла мочевины в печени при высокопротеиновой диете предотвращают повышение концентрации аммиака в крови и являются эффективными механизмами детоксикации.

Избыточная пищевая белковая нагрузка у больных с функциональной недостаточностью печени является фактором риска интоксикации аммиаком. Так, у детей с генетической недостаточностью фермента орнитин-карбомилтрансферазы, ответственного за синтез мочевины в печени, развивается гипераммониемия и эпизодически наблюдаются судороги, атаксия и другие проявления энцефалопатии, которые обычно исчезают при ограничении белка в пище.

При голодании, недостатке в пище углеводов, проведении разгрузочно-диетической терапии усиливается катаболизм жиров и увеличивается образование кетоновых тел в печени и содержание их в крови (рис. 12.1). Кетоновые тела являются важным источником энергии при голодании. Токсическое действие кетоновых тел связано, в основном, с входящим в их состав ацетоном, который растворяет липиды клеточных мембран. При гиперкетонемии нарушается транспорт глюкозы в клетку, резко угнетается деятельность центральной нервной системы. В норме основная часть кетоновых тел окисляется в цикле Кребса, частично они используются в синтезе жирных кислот, заменимых аминокислот, в небольшом количестве выводятся с мо-

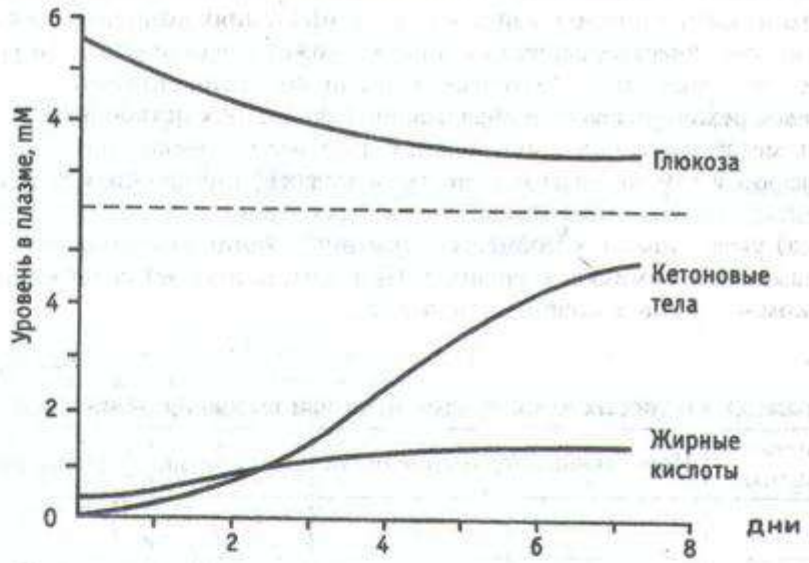


Рис. 12.1. Уровень кетоновых тел, жирных кислот и глюкозы в плазме крови при голодании.

чой. При голодании, дефиците углеводов окисление кетоновых тел нарушается и развивается гиперкетонемия, одновременно возрастает выведение их из организма с мочой и выдыхаемым воздухом (запах ацетона).

Рост образования кетоновых тел наблюдается при увеличении в пище жиров и белков, содержащих кетогенные аминокислоты, однако гиперкетонемия при этом не бывает столь выраженной, как при голодании.

С пищей в организм поступают не только питательные вещества, но и так называемые природные токсины. Во многих растениях, в том числе в овощах и фруктах, образуется широкий спектр природных токсинов, защищающих их от грибов, насекомых и т. д. К этим веществам относятся изотиоцианаты, цианиды, терпены, фенолы и др., некоторые из которых высокотоксичны для животных и человека. Природные токсины поступают в организм человека в течение всей его жизни. Реальная их опасность недостаточно изучена, но несомненна необходимость их обезвреживания.

Кишечная интоксикация. Плотность заселения кишечника микроорганизмами увеличивается в дистальном направлении. Так, в 1 грамме химуса тонкой кишки у человека количество микробов достигает 10^4–10^6, а в толстой кишке — 10^{11}–10^{12}. Микрофлора кишечника, главным образом толстого, является источником экзо- и эндотоксинов, а также ферментов, действие которых на компоненты химуса сопровождаются образованием токсических веществ.

Под влиянием бактериальных ферментов в толстой кишке происходит расщепление полисахаридов (крахмал, пищевые волокна), простых сахаров и образуются, в частности, летучие жирные кислоты (уксусная, пропионовая, масляная и др.), которые легко всасываются в толстой кишке. Особенно интенсивно образование летучих жирных кислот происходит при дефиците лактазы, который имеется у 60–80% взрослых людей в мировой популяции. Первичная лактазная недостаточность наследуется по аутосомно-рециссив-

ному типу. При лактазной недостаточности до 50% лактозы, содержащейся в пище, не гидролизуется в тонкой кишке, попадает в ободочную кишку и расщепляется ферментами микроорганизмов до летучих жирных кислот. Последние быстро всасываются, стимулируя одновременно адсорбцию Na^+ и воды, а также поступление бикарбонатов в полость кишки. При увеличении образования и всасывания в кишечнике летучих жирных кислот ингибируются механизмы обезвреживания аммиака в печени — уменьшается синтез мочевины и снижается активность глутаминовой дегидрогеназы.

Непереваренные белки и невсосавшиеся в тонкой кишке аминокислоты расщепляются в толстой кишке под влиянием бактериальных ферментов с образованием целого ряда токсических для организма веществ: протеиногенные амины, продукты распада ароматических аминокислот, аммиак и т. д. В основном, эти токсические вещества выделяются из организма в составе фекалий, но некоторая их часть всасывается в кишечнике и поступает в кровь. Механизмы их обезвреживания включают образование парных соединений с глюкуроновой и серной кислотами (крезол, фенол, индол и др.), окислительное дезаминирование (амины), образование мочевины (аммиак). Эти процессы происходят, главным образом, в печени. Возникающие при этом нетоксичные вещества выделяются с мочой. Содержание в моче калиевой соли индоксилсульфата пропорционально активности гнилостных процессов в кишечнике и скорости обезвреживания индола. Некоторые продукты гниения белка, образующиеся в кишечнике и всасывающиеся в кровь, выделяются с мочой в неизменном виде — кадаверин, путресцин. Процесс обезвреживания продуктов гниения белка происходит не только в печени, но и частично в энтероцитах при участии цитохрома Р-450.

Ферменты бактерий толстой кишки расщепляют не только вещества, находящиеся в составе химуса и поступающие из проксимальных отделов кишечника, но и вещества, поступающие в кишечник из крови. Так, количество мочевины, образующейся в клетках организма взрослого человека, превышает ее количество, выделяющееся с мочой, примерно на 25%. Часть мочевины поступает путем диффузии из крови в толстую кишку и под влиянием бактериальной уреазы расщепляется до аммиака, который всасывается в кровь; креатинин в кишечнике метаболизирует в монометиламин, 1-метилгидантоин, метилгуанидин, являющихся *нейротоксинами*.

В эксперименте установлено, что промежуточные продукты бактериального гидролиза желчных кислот обладают канцерогенной активностью. Предполагается, что они играют роль в канцерогенезе толстой кишки человека.

В кишечнике существуют механизмы, препятствующие всасыванию токсических веществ в кровь, одним из которых является слизистый барьер. Кишечный эпителий покрыт пленкой слизи, основным компонентом которой являются гликопротеиды. Слизь постоянно обновляется за счет секреции бокаловидных клеток и удаления поверхностных слоев в процессе перистальтики кишечника. Гликокаликс энтероцитов также связывает токсические вещества, образующиеся в кишечнике. Обновление гликокаликса происходит за 24–36 часов, что обеспечивает надежность его барьерных свойств. Ферменты кишечного сока, локализованные в слизи и гликокаликсе, расщепляют олигомеры до нетоксичных мономеров, там же происходит иммунная нейтрализация бактериальных токсинов с участием секреторного иммуноглобулина А.

В слизистой кишечника имеются специализированные клетки (М-клетки), связанные цитоплазматическими отростками с иммуноцитами. Они фагоцитируют чужеродные белки, продукты распада клеток, и, благодаря прямым контактам с местными элементами иммунной системы, включают механизмы иммунной защиты.

Продукты гниения, брожения пищи, бактериальные токсины, ксенобиотики постоянно присутствуют в кишечнике. Количество этих веществ очень варьирует и зависит от состава пищи, бактериальной флоры, двигательной активности кишечника. Тем не менее, некоторое их количество всасывается и требует обезвреживания, причем, основная детоксикационная нагрузка падает на печень. Увеличение этой нагрузки наблюдается при запорах (в пожилом возрасте), несбалансированном питании, дисбактериозе, например, связанном с изменением региона обитания. Так, при обилии углеводов в пище, в частности — крахмала, в кишечнике усиливается ферментируемое микробами брожение, продуктами которого являются токсичные летучие жирные кислоты, двуокись углерода, метан, водород. При запорах увеличивается образование гнилостных продуктов.

Кишечная интоксикация, развивающаяся при недостаточности механизмов детоксикации, является важным звеном патогенеза многих заболеваний пищеварительной системы. Так, например, при парезе кишечника и задержке продвижения кишечного содержимого интенсивно размножаются гнилостные микроорганизмы, активируются гнилостные процессы, образуется большое количество токсичных веществ (индол, фенол, скатол, гистамин, путресцин, кадаверин, гидроксилированные рицинолевая и гидроксистеариновая жирные кислоты и др.), которые не обезвреживаются полностью в печени и вызывают интоксикацию организма.

При увеличении газообразования в кишечнике (аммиак, сероводород, метан, водород и др.) происходит перерастяжение стенки кишки, нарушение микроциркуляции, нарушение барьерной функции слизистой кишечника и непосредственное воздействие токсических веществ на кишечный эпителий и их проникновение в кровь. Токсические вещества, в том числе эндотоксины микроорганизмов, попадая в портальный кровоток через слизистую кишечника, «наносят удар» по иммунным механизмам, снижают резистентность организма к аутофлоре и факторам ее агрессии. Основными компенсаторными механизмами при этом являются активация антитоксической функции печени, иммунной системы, увеличение выведения токсических веществ из организма.

Имеются данные о влиянии длительной гипокинезии на состав микрофлоры кишечника. У испытуемых, практически здоровых людей, в кишечнике увеличивается при этом содержание аэробной флоры, возрастает интенсивность в нем процессов брожения и гниения и образование летучих и нелетучих токсических веществ.

Сбалансированный рацион питания человека уравновешивает процессы брожения и гниения в кишечнике: кислая среда и усиление брожения препятствуют гниению. И. И. Мечников полагал, что «преждевременная и болезненная старость зависит от отравления наших тканей ядами, идущими главным образом из наших кишок и вырабатываемыми преимущественно кишечными микробами». Анализируя особенности питания людей в разных регионах и результаты экспериментальных исследований, И. И. Мечников

пришел к выводу об огромной важности молочнокислого брожения как средства, препятствующего гниению и масляному брожению, способных вызвать интоксикацию. Это положение, сформулированное в начале XX века, позже было многократно подтверждено. Вместе с тем, нормальная микрофлора кишечника является не только потенциальным источником опасности для организма, но и выполняет ряд полезных функций. Так, сапрофитные штаммы ограничивают размножение патогенной и гнилостной флоры, т. е. способствуют уменьшению образования в кишечнике токсических веществ. Под влиянием ферментов бактерий в кишечнике расщепляются некоторые токсигенные ксенобиотики, в частности, содержащие гликозиды растительного происхождения. Таким образом, микрофлора кишечника участвует в механизмах детоксикации.

Нормальная микрофлора кишечника является стимулятором иммунной системы человека. Это доказывается, в частности, тем, что у животных, выращенных в стерильных условиях (гнотобиоты), снижено содержание в крови иммуноглобулинов, имеет место редукция ретикуло-эндотелиальной системы и лимфатических узлов в кишечнике, снижение устойчивости к инфекции.

Механизмы действия эндогенных токсических веществ. При всем разнообразии эндогенных токсических веществ выделяют несколько основных механизмов их действия на организм:

— ингибирование окислительных процессов в клетках (аммиак, мочевина, индол, фенол, ароматические амины и др.);

— разобщение окисления и фосфорилирования (билирубин, молекулы средней массы и др.);

— повреждение клеточных мембран (ацетон, метаболиты кислорода, перекиси липидов и др.);

— нарушение трансмембранного транспорта глюкозы (мочевина, ацетон, полиамины и др.).

Многие эндогенные токсические вещества оказывают нейротоксическое действие, особенно такие, как аммиак, метилгуанидин, ацетон, β-оксимасляная кислота, билирубин, фенол. Молекулы средней массы, являющиеся продуктами протеолиза, обладают цитотоксическими свойствами, угнетают клеточное дыхание, окислительное фосфорилирование.

В физиологических условиях концентрация токсических метаболитов в крови и клетках редко достигает величин, вызывающих повреждающий эффект, однако и те небольшие их количества, которые образуются в физиологических условиях, требуют постоянного напряжения систем детоксикации.

Эндогенные токсические вещества оказывают не только прямое, но и опосредованное действие на клетки и ткани. Они активируют образование макрофагами и другими клетками биологически активных веществ (кинины, биогенные амины, цитокины), которые обладают токсическими свойствами. В качестве примера можно привести эффекты интерлейкина-1, образующегося при активации макрофагов:

— *центральная нервная система:* анорексия, сонливость, лихорадка;

— *кроветворная система:* увеличение секреции КСФ, нейтрофилия, лимфопения, анемия;

— *сосудистая система:* увеличение проницаемости, адгезия лейкоцитов, повышение тромбогенных свойств сосудов;

— *обмен вещества:* увеличение синтеза белков острой фазы, уменьшение цитохрома Р-450, лактацидоз.

Среди многих эффектов интерлейкина-1 особого внимания заслуживает уменьшение цитохрома Р-450, что приводит к снижению антитоксической функции клеток, в том числе гепатоцитов.

12.2. Уровни и механизмы детоксикации

Различают три уровня детоксикации: *клеточный, органный и системный.* К основным механизмам детоксикации относят следующие: *метаболическая трансформация, связывание* и *выведение* токсических веществ.

Клеточный уровень детоксикации. Метаболическая трансформация токсических веществ. Большая часть токсичных метаболитов, образующихся в организме, обезвреживается в клетках в результате метаболической трансформации (биотрансформации).

Ферментативные системы, вовлекающиеся в реакции биотрансформации, наиболее представлены в печени, почках, легких, желудочно-кишечном тракте. Исключительно важную роль в детоксикации эндогенных и экзогенных токсических веществ играет система микросомального окисления (цитохром Р-450, НАДФ · Н-специфические редуктазы, цитохром b_5), локализованная в мембранах эндоплазматического ретикулума клеток. Конечным звеном цепи микросомального окисления является цитохром Р-450, действующий как монооксигеназа и осуществляющий окисление органических веществ эндогенного и экзогенного происхождения молекулярным кислородом. В общем виде реакция микросомального окисления выглядит следующим образом:

$$RH + O_2 + НАДФ \cdot H + H^+ \rightarrow ROH + H_2O + НАДФ^+,$$

где: RH — органическое вещество, а ROH — его окисленная форма.

При микросомальном окислении липофильные, т. е. жирорастворимые вещества, в том числе и токсические, превращаются в гидрофильные, т. е. водорастворимые, путем включения атома кислорода, активируемого на цитохроме Р-450. Гидрофильные вещества из клеток поступают в кровь и выводятся из организма почками. Кроме того, в результате окисления снижается или устраняется токсичность многих веществ.

Микросомальное окисление — универсальный клеточный механизм детоксикации. Наиболее активно этот процесс осуществляется в печени, так как в гепатоцитах содержится наибольшее количество цитохрома Р-450.

Выделяют две стадии детоксикации, связанной с микросомальным окислением. Первая стадия — окисление и превращение жирорастворимых веществ в водорастворимые и вторая стадия — образование парных соединений (конъюгатов) исходной молекулы или ее метаболитов, возникших в первой стадии, с глюкуроновой кислотой и другими веществами. Эти реакции катализируются трансферазами эндоплазматического ретикулума.

Наиболее универсальной реакцией конъюгации является образование глюкуронидов. Реакция субстрата с УДФ-глюкуроновой кислотой катализируется УДФ-глюкуронилтрансферазой. Основной путь детоксикации билирубина, фенола, крезола — возникновение парных соединений с глюкуроновой кислотой в печени. К реакциям конъюгации относят также образование парных соединений с серной кислотой (катализируется сульфотрансферазой), глутатионом (катализируется глутатион-трансферазой).

У новорожденных детей активность системы микросомального окисления крайне низкая, поэтому они очень чувствительны к некоторым ксенобиотикам. Так, при лечении левомицетином у новорожденных развивается «синюшный синдром», связанный с интоксикацией вследствие недостаточного окисления препарата в печени. В пожилом возрасте активность системы микросомального окисления снижается, и увеличивается риск аутоинтоксикации, а также уменьшается устойчивость к ксенобиотикам, поскольку снижается интенсивность детоксикации.

Как видно из рис. 12.2, в процессе микросомального окисления и других реакций биотрансформации могут образовываться вещества, оказывающие вторичное повреждающее действие на клетки (мутагены, канцерогены, аллергены). Таким образом, биотрансформация эндогенных веществ и ксенобиотиков, с одной стороны, обеспечивает их детоксикацию, а с другой — может стать причиной образования токсичных побочных продуктов. Возможно, это связано с участием разных изоформ цитохрома Р-450 в окислении эндогенных и экзогенных веществ.

Рис. 12.2. Взаимодействие реакций детоксикации.

Репаративные системы ДНК. Под влиянием некоторых метаболитов, в частности, продуктов перекисного окисления липидов, а также факторов внешней среды, оказывающих влияние на организм человека в естественных условиях (ультрафиолетовое облучение, химические вещества, вирусы и т. д.), возможны нарушения в структуре ДНК. Эти индуцированные изменения, также как и спонтанные, далеко не всегда приводят к серьезным последствиям для клеток и организма в целом, так как в процессе эволюции сформировалась система репарации ДНК, включающая ферменты (эндонуклеазы, ДНК-лигазы, ДНК-синтетаза), координированная активность которых обеспечивает удаление поврежденного участка ДНК и восстановление ее нормальной структуры.

Репаративная система ДНК не направлена непосредственно на ликвидацию токсических факторов, она ликвидирует последствия повреждаю-

щего действия этих факторов на ДНК и в этом смысле является частью общей системы детоксикации организма. С возрастом на фоне все увеличивающейся мобильности ДНК и накопления влияющих на нее метаболитов активность системы репарации ДНК уменьшается. Одним из следствий этого является рост частоты опухолей различной локализации, аутоиммунных заболеваний у лиц пожилого возраста. Для профилактики этих заболеваний рекомендуется потребление соединений, повышающих репарацию ДНК. В частности, соли кобальта, содержащиеся в луке, картофеле, салате, черной смородине, томатах, грибах и т. д., повышают эффективность репарации ДНК.

Органный уровень детоксикации. Антитоксическая функция печени. В печени происходит детоксикация метаболитов, всасывающихся из кишечника продуктов, ксенобиотиков. Помимо описанных выше универсальных механизмов (окисление, восстановление, гидролиз и т. д.), в печени происходят и другие процессы, обеспечивающие обезвреживание токсических веществ. Прежде всего, это *синтез мочевины* — основной путь обезвреживания аммиака, происходящий исключительно в печени. Обезвреживание аммиака в печени происходит также путем образования глутамина и аминирования α-кетоглютаровой кислоты.

Рис. 12.3. Источники поступления аммиака в печень.

На рис. 12.3 показаны источники аммиака, поступающего в печень. Наибольшее количество аммиака образуется в результате дезаминирования аминокислот в печени, почках, мышцах, головном мозге. В кишечнике образование аммиака происходит из мочевины, поступающей из крови в просвет кишки и расщепляющейся бактериальной уреазой; аммиак всасывается в кровь и поступает в печень.

Токсические эффекты аммиака связаны с его прямым влиянием на клетки (прежде всего, центральной нервной системы), а также с уменьшением глутаминовой кислоты в клетках мозга, сердца, мышц и потреблением α-кетоглутаровой кислоты. Глутаминовая кислота играет важную роль в синтезе γ-аминомасляной кислоты — тормозного медиатора центральной нервной системы. Интенсивное потребление α-кетоглутаровой кислоты, являющейся субстратом цикла трикарбоновых кислот, приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетках и нарушению энергозависимых процессов.

При первичном прохождении через печень из крови извлекается 70–80% аммиака. Увеличение распада белков в организме, высокопротеиновая диета, усиление дезаминирования аминокислот, связанное с активацией гликонеогенеза, нарастание гнилостных процессов в кишечнике приводят к активации ферментных систем печени, участвующих в синтезе мочевины, и обезвреживанию аммиака.

У человека печень является единственным органом, способным удалять из крови комплекс альбумин/билирубин и эстерифицировать потенциально токсичный билирубин в нетоксичные моно- и диглюкуронид билирубина. Токсичность билирубина связана с его разобщающим действием на окислительное фосфорилирование в митохондриях, особенно клеток головного мозга, наиболее чувствительных к дефициту АТФ. Образование билирубина увеличивается у здоровых людей при усилении гемолиза эритроцитов, возникающем при интенсивной физической нагрузке. Однако резервные возможности печени в плане захвата и связывания билирубина столь значительны, что интоксикация (билирубиновая энцефалопатия) не развивается.

Из кишечника через воротную вену в печень поступают не только продукты гниения и брожения компонентов пищи, но и бактериальные экзо- и эндотоксины, которые захватываются Купферовскими клетками. У большинства больных с воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта в крови, оттекающей от кишечника (исследования проводились во время операции), отмечены эндотоксины. Однако системная эндотоксинемия имела место только у 10% обследованных больных. У практически здоровых людей эндотоксины кишечной флоры в крови не выявляются, хотя и всасываются постоянно из кишечника. Это объясняется тем, что все они обезвреживаются в печени, и свидетельствует о том, что эндотоксины не проходят через клеточный барьер.

Купферовские клетки печени фагоцитируют старые и поврежденные клетки крови, продукты деградации фибрина, инактивируют радикалы кислорода, интерлейкины, фактор некроза опухолей, другие цитокины. В этом также проявляется антитоксическая функция печени.

В стрессовых ситуациях, при повреждении тканей в организме человека развивается реакция острой фазы, одним из компонентов которой является увеличение в крови белков острой фазы, образующихся в печени. Некоторые из этих белков (α_1-кислый гликопротеид, церулоплазмин, гаптоглобин, ингибиторы протеаз и др.) выполняют антитоксическую функцию. Так, α_1-кислый гликопротеид (орозомукоид), один из основных острофазовых белков, образует неактивные комплексы с молекулами средней молекулярной массы и является полифункциональным защитным белком.

Антитоксическая функция почек и легких. Роль почек в процессах детоксикации организма заключается в том, что с мочой выводится большая часть водорастворимых эндогенных токсических веществ. Кроме того, в почках происходит биотрансформация токсических метаболитов.

В таблице 12.2 приведены данные о суточном выделении с мочой некоторых метаболитов, обладающих токсическими свойствами.

Таблица 12.2

Содержание некоторых метаболитов в моче.

Соединение	Содержание в суточном количестве мочи
Аммиак	35,7–71,4 ммоль
Креатинин	7,1–17,7 ммоль
Мочевина	0,3–0,6 моль
Индикан	47,0–56,0 ммоль
Кетоновые тела	до 0,9 ммоль

При голодании, малобелковом рационе содержание мочевины в моче уменьшается и одновременно увеличивается выведение креатинина и аммиака. При интенсивной мышечной работе возрастает выведение мочевины.

Некоторые вещества поступают в просвет канальцев не только в результате фильтрации из крови в клубочках, но и в результате секреторной активности эпителия канальцев: креатинин, мочевая кислота, гистамин, холин, глюкурониды. В клетках канальцевого эпителия образуется аммиак, который диффундирует в просвет канальцев и, соединяясь с секретируемым H^+, образует NH_4^+, выделяющийся с мочой.

Токсические метаболиты, образующиеся в самих почках, обезвреживаются путем микросомального окисления, образования парных соединений, гидролиза. Так, в клетках канальцев происходит гидролиз некоторых пептидов.

Нарушение антитоксической функции почек, наблюдающееся при почечной недостаточности, приводит к развитию *эндотоксикоза* — уремическому синдрому.

В легких из крови выделяются и метаболизируют биологически активные вещества: биогенные амины, кинины, нейропептиды, простагландины. Функция легких как «эндогенного фильтра» реализуется с участием различных ферментных систем, локализующихся как на клеточной мембране, так и внутри клеток. Так, в легких инактивируется до 98% серотонина путем окислительного дезаминирования и метилирования; норадреналин инактивируется с участием митохондриальной моноаминоксидазы. В легких разрушается до 90–95% простагландинов, циркулирующих в крови, в основном, путем окисления с участием простагландин-дегидрогеназы и, частично, за счет конъюгации с глутатионом. Дальнейшее расщепление неактивных метаболитов простагландинов происходит в печени. Кинины инактивируются в легких под влиянием мембраносвязанного фермента кининазы II (ангиотензин-превращающий фермент); кининаза II расщепляет также энкефалины. Наиболее интенсивно процессы биотрансформации биологически активных веществ и метаболитов в легких происходят в эндотелии легочных капилляров. Участие легких в процессах детоксикации организма проявляется также в том, что большинство летучих метаболитов и токсических веществ, образующихся в организме, диффундируют из крови через альвеолярно-капиллярную мембрану и выделяются с выдыхаемым воздухом.

Системный уровень детоксикации. Антиоксидантные системы детоксикации. Промежуточные продукты метаболизма кислорода, образующиеся в клетках, обладают высокой химической активностью. Они образуются, глав-

ным образом, в митохондриях в реакциях последовательного одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода. (Таблица 12.3)

Таблица 12.3

Образование метаболитов кислорода

$$НАДФ \cdot Н + O_2 \longrightarrow НАДФ^+ + O_2^{\cdot-}$$

$$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + {}^1O_2$$

$$O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \longrightarrow {}^{\cdot}OH + OH^- + {}^1O_2$$

$$O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \xrightarrow[\text{супероксид-дисмутаза}]{2H^+} H_2O_2 + O_2$$

$$H_2O_2 + RH_2 \xrightarrow{\text{пероксидаза}} 2H_2O + R$$

$$H_2O_2 + H_2O_2 \xrightarrow{\text{каталаза}} 2H_2O + O_2$$

Образующиеся в процессе восстановления кислорода свободные радикалы (супероксидный анион $O_2^{\cdot-}$, гидроксильные радикалы $^{\cdot}OH$ и OH^-, синглетный кислород $^1O_2$), а также перекись водорода взаимодействуют с основными химическими компонентами клетки: белками, нуклеиновыми кислотами, липидами. В результате происходит изменение структуры макромолекул, инактивация ферментов, разрушение биологических мембран. Этим объясняется цитотоксическое действие свободных радикалов.

Большое значение для жизнедеятельности клеток имеют свободные радикалы, образующиеся при окислении липидов молекулярным кислородом. Накопление в клетках промежуточных продуктов свободнорадикального окисления липидов (гидроперекисей), а также конечных продуктов (альдегидов, кетонов, альдо- и кетокислот) приводит к увеличению проницаемости клеточных мембран, снижению активности ферментов, разобщению окисления и фосфорилирования в митохондриях. Модифицированные в процессе перекисного окисления плазменные липопротеиды низкой плотности приобретают цитотоксические свойства и повреждают эндотелий сосудов, что способствует развитию атеросклероза.

В физиологических условиях свободные радикалы не оказывают выраженного цитотоксического действия, так как быстро инактивируются в клетках и в крови. Основные ферменты, витамины и другие соединения, защищающие макромолекулы клеток от свободных радикалов, приведены в таблице 12.4.

Детоксикация супероксидного аниона на клеточном уровне осуществляется при участии супероксиддисмутазы, которая имеет две формы: Cu- и Zn-содержащую (микросомальные фракции) и Mn-содержащую (связана с митохондриями). Некоторые микроэлементы (Cu, Mn, Se, Zn) повышают активность супероксиддисмутазы и, следовательно, антиоксидантный потенциал клеток. Супероксиддисмутаза катализирует превращение двух химически активных радикалов $O_2^{\cdot-}$ в перекись водорода и молекулярный кислород. Образующаяся при этом перекись водорода быстро инактивируется в клетках под влиянием пероксидазы и каталазы.

Антиоксиданты неферментативного действия (α-токоферол, полифенолы, убихинон, витамины К и А, аскорбиновая кислота, *глутатион*, билирубин, ураты и др.) выступают в клетках в роли «ловушек» свободных радика-

лов и, тем самым, обрывают свободнорадикальные реакции и уменьшают образование токсичных метаболитов.

Ключевую роль в координировании антирадикальных и антиперекисных механизмов детоксикации на клеточном уровне играет глутатион. Восстановленная форма глутатиона взаимодействует с перекисью водорода и органическими перекисями, обладающими токсическими свойствами. Эту реакцию катализирует глутатион-пероксидаза (селен-содержащий фермент). Витамин Е (α-токоферол) предохраняет ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав клеточных мембран, от разрушительного действия свободных радикалов.

В плазме крови основными антиоксидантами являются ураты, билирубин, аскорбиновая кислота. Ураты «очищают» плазму от гидроксильных радикалов, супероксидного аниона, синглетного кислорода. Как антиоксиданты ураты более эффективны, чем аскорбаты. Связанный с альбуминами билирубин в 10 раз активнее аскорбата в «защите» от водорастворимых перекисей.

Церулоплазмин, также являющийся антиоксидантом плазмы, представляет собой ферроксидазу, которая переводит Fe^{+2} в Fe^{+3} и тем самым снижает интенсивность перекисного окисления.

Таким образом, антиоксидантные системы функционируют как на клеточном уровне (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза), так и на системном — в плазме крови (билирубин, ураты, аскорбат, церулоплазмин и др.).

Таблица 12.4

Факторы антиоксидантной защиты.

Мишень	Агент	Функция
O_2	Супероксиддисмутаза	Превращает O_2 в H_2O_2
H_2O_2	Глютатион-пероксидаза	Превращает H_2O_2 в H_2O и O_2
H_2O_2	Каталаза	Превращает H_2O_2 в H_2O и O_2
Свободные радикалы	β-каротин (провитамин А)	Связывает жирорастворимые свободные радикалы
—//—	α-токоферол (витамин Е)	—//—
—//—	Аскорбиновая кислота (витамин С)	Связывает водорастворимые радикалы
—//—	Мочевая кислота	—//—
—//—	Мелатонин	Связывает жиро- и водорастворимые радикалы
Переходные металлы	Хелатные агенты	Предотвращают катализ свободнорадикальных реакций переходными металлами, железом и медью.

В первые дни жизни у ребенка система антиоксидантной защиты еще не вполне совершенна, особенно это проявляется при глубокой недоношенности, поэтому недозированная оксигенотерапия может привести к драматическим последствиям, в том числе к ретинопатии и слепоте.

Острые или длительные физические нагрузки у человека приводят к значительному увеличению потребления кислорода, главным образом, в мышцах, вызывая развитие так называемого *«окислительного стресса»*. При этом

в клетках возрастает образование метаболитов кислорода и увеличивается использование антиоксидантов, что может привести к истощению антиоксидантной системы и повреждению макромолекул.

Снижение эффективности антиоксидантной системы и опосредованное метаболитами кислорода повреждение клеточных макромолекул (ДНК, белки, липиды) рассматривается как один из возможных механизмов старения. Действительно, длительное введение животным антиоксидантов (витамина Е, хелатных агентов) увеличивает среднюю продолжительность их жизни, но не влияет на максимальную продолжительность жизни. Показано, что видовая продолжительность жизни прямо коррелирует с активностью супероксиддисмутазы, содержанием β-каротина, α-токоферола и мочевой кислоты сыворотки крови. Косвенным подтверждением роли свободнорадикального окисления в механизмах старения является и факт накопления в наиболее аэробных тканях (мозг, сердечная мышца) липофусцина — продукта перекисного окисления жиров и белков.

Связывание токсических веществ в крови. Конечные и промежуточные продукты обмена веществ, биологически активные вещества, микроэлементы находятся в крови в свободном и связанном с белками состояниях. Например, билирубин связан с альбумином, гемоглобин — с гаптоглобином, ионы железа — с трансферрином, ионы меди — с церулоплазмином и т. д. При соединении с белками снижается токсичность различных веществ. Наибольшее значение в механизмах детоксикации циркулирующих в крови веществ имеет *альбумин*, так как его количество значительно больше, чем других белков, и, кроме того, в молекуле альбумина имеется множество мест связывания с различными веществами. В норме лишь около 5–10% мест связывания блокированы метаболитами, а 90–95% — резерв связывающей способности альбуминов.

Помимо белков плазмы, детоксикационную функцию в крови выполняют и эритроциты, с гликокаликсом которых связываются вещества с различной молекулярной массой.

Выведение токсических веществ из организма. Токсические продукты, образующиеся в процессе обмена веществ в клетках, а также продукты гниения и брожения кишечника, ксенобиотики выводятся из организма различными путями. Так, большая часть азотсодержащих веществ (аммиак, мочевина, амины и т. д.) выводится через почки; с мочой выделяются также ацетон, фенолы, меркаптан, органические кислоты и многие другие токсические метаболиты. Значительная часть продуктов жизнедеятельности микрофлоры кишечника, метаболиты, поступающие в кишечник в составе желчи и из крови, а также ксенобиотики (особенно нерастворимые в воде) выделяются из организма в составе фекальных масс.

С выдыхаемым воздухом из организма в окружающую среду выводятся многие летучие химические вещества (метан, водород, окись углерода). Итак, в ходе бактериального метаболизма углеводов в кишечнике образуется водород, который всасывается в кровь и выделяется через легкие. При застое пищи в кишечнике, недостаточности лактазы, недостаточной секреции амилазы поджелудочного сока усиливаются процессы брожения, увеличивается образование водорода и в результате выделение его в составе выдыхаемого воздуха значительно возрастает.

Изменение состава выдыхаемого воздуха может быть связано с интенсификацией некоторых метаболических процессов. Так, при приеме даже небольшого количества алкоголя повышается активность альдегиддегидрогеназы в микросомах печени, увеличивается образование летучего метаболита этанола ацетальдегида и его содержание в крови и в выдыхаемом воздухе. При распаде в клетках серосодержащих аминокислот образуется дисульфид углерода, выделяющийся с выдыхаемым воздухом. У человека в выдыхаемом воздухе идентифицировано около 400 органических и неорганических веществ; увеличение содержания некоторых из них имеет диагностическое значение. Так, например, у больных раком легких в выдыхаемом воздухе обнаружено повышение концентрации ацетона, метилэтилкетона, Н-пропанола, оксипанона, толуолальдегида. При ряде заболеваний (рассеянный склероз, инфаркт миокарда, шизофрения) в выдыхаемом воздухе увеличено содержание алканов (пентана, этана). Причины этих изменений в настоящее время связываются с усилением перекисного окисления липидов и образованием алканов при распаде жирных кислот в составе клеточных мембран.

В составе секрета потовых и сальных желез также находятся многие метаболиты. С потом выделяются примерно те же вещества, что и с мочой, но в значительно меньшей концентрации (в том числе мочевина, аммиак, креатинин, фенол, летучие жирные кислоты). Химический состав пота человека зависит от особенностей обмена веществ, температуры окружающей среды, интенсивности мышечной деятельности. Химический состав пота отражает степень теплового напряжения и адаптированность к тепловым нагрузкам. В начальной стадии повышения температуры выделение азотистых компонентов с потом возрастает, достигая 20–30% от азота, выводимого с мочой. Таким образом, увеличение потоотделения на фоне усиления катаболических процессов способствует выведению токсических метаболитов.

Нормально функционирующие сальные железы взрослых людей в течение недели выделяют до 100 г и больше «кожного сала», в составе которого выделяются различные метаболиты, в том числе и токсигенные неорганические кислоты и их соли, жирные кислоты, порфирины, жирорастворимые ксенобиотики и т. д.

Энтеросорбция. Одним из компонентов растительной пищи, потребляемых человеком, являются *пищевые волокна.* К ним относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, пектины, лигнин, камеди, слизи. Пищевые волокна не перевариваются в тонкой кишке человека, проходят неизмененными в толстую, где ферментируются микроорганизмами. При прохождении через кишечник пищевые волокна образуют матриксы, в частности, по типу молекулярного сита, физико-химические свойства которых определяют их функции: водоудерживающую, катионообменную, адсорбционную. Наличие у пищевых волокон гидроксильных и карбоксильных групп способствуют их гидратационному и ионнообменному действию. Благодаря этому, увеличивается экскреция и уменьшается обратное всасывание желчных кислот, холестерина, летучих жирных кислот, а также эндотоксинов, канцерогенов, аллергенов, солей тяжелых металлов и других токсических веществ, поступающих в толстую кишку.

Пищевые волокна (в основном клетчатка и лигнин) стимулируют двигательную активность кишечника. При этом ускоряется продвижение содер-

жимого в толстой кишке, что ведет к уменьшению времени контакта токсических веществ с поверхностью ее слизистой оболочки и абсорбции этих веществ.

Суточная потребность взрослого человека в пищевых волокнах составляет около 30 г, однако реальное их потребление в экономически развитых странах не превышает 50–60% этого количества, что способствует уменьшению двигательной активности кишечника и является фактором, предрасполагающим к кишечной интоксикации.

Растительные волокна, благодаря содержанию в них пищевых волокон, полезны в плане систематического удаления из организма человека канцерогенных веществ, образующихся при ферментации кишечной флорой холестерина и триптофана. При потреблении рационов с пониженным содержанием пищевых волокон отмечено учащение заболеваний раком толстой кишки.

Связывание желчных кислот с пищевыми волокнами (особенно пектинами) увеличивает их экскрецию и, тем самым, вызывает в печени усиление синтеза желчных кислот из холестерина, что приводит к снижению уровня холестерина и атерогенных липопротеидов в крови. Энтеросорбция желчных кислот является одним из естественных механизмов профилактики атеросклероза.

Следовательно, пищевые волокна являются природными энтеросорбентами и участвуют в процессах детоксикации организма.

Следует подчеркнуть, что в процессе детоксикации метаболитов, бактериальных токсинов, ксенобиотиков одновременно участвуют многие органы и системы. В одних случаях преимущественное значение имеет усиление процессов биотрансформации и связывания метаболитов (например, при гипербилирубинемии), в других — увеличение выведения конечных продуктов метаболизма (при усилении катаболизма белков). Наиболее полно кооперация различных механизмов и систем детоксикации проявляется у человека при кишечной интоксикации: усиление процессов микросомального окисления, конъюгации, увеличение синтеза мочевины, активация Купферовских клеток, увеличение выведения токсических продуктов через почки и в составе выдыхаемого воздуха.

Таким образом, детоксикация и сохранение химического гомеостаза организма осуществляются на межсистемном уровне, что и определяет высокую надежность процессов детоксикации.

12.3. Физиологические основы детоксикационной терапии

Эндогенная интоксикация (эндотоксикоз) является важным звеном патогенеза многих заболеваний и может быть обусловлена не только увеличением содержания в крови и тканях нормальных метаболитов (аммиак, мочевина, билирубин и т. д.), но и спиртов, альдегидов, кетонов, карбоновых кислот, цитолокализованных белков (трипсин, аминотрансферазы, липиды, лизосомные ферменты, катионные белки, миоглобин, гемоглобин), цитотоксических олигопептидов, продуктов протеолиза плазменных белков, распада клеточных мембран.

В клинике используются различные методы детоксикации. Так, биотрансформация токсических веществ достигается с помощью прямого и непрямого (гипохлорид натрия) электрохимического очищения крови, фотомодификации крови, гемооксигенации, перфузии крови через ксеноорганы или их срезы (например, печень и селезенка свиньи). Широкое применение в комплексном лечении интоксикаций находит интра- и экстракорпоральное облучение крови, поскольку воздействие оптических излучений на кровь (фотомодификация) вызывает фотобиологические эффекты на уровне молекул и клеток. В результате фотохимических реакций (фотоионизация, фотоокисление и фотовосстановление, фотоизомеризация) может происходить фотоактивация или реактивация биомолекул, участвующих в детоксикации. Так, кванты гелий-неонового лазера повышают активность супероксиддисмутазы и эффективность антиоксидной защиты.

Применяются в клинике и методы окислительной детоксикации, в том числе непрямое электрохимическое окисление токсических продуктов в крови с помощью гипохлорида натрия. Последний при введении в кровь окисляет как свободно циркулирующие в крови токсины, так и фиксированные на мембранах эритроцитов.

Эффективным методом детоксикации организма является связывание токсических веществ. Этот принцип лежит в основе использования сорбирующих методов детоксикации — гемосорбции, плазмосорбции, лимфосорбции, ликворсорбции. Выведение токсических веществ из организма увеличивается при форсировании диуреза с помощью мочегонных средств, перитонеальном и кишечном диализе, энтеросорбции.

Эффективным способом выведения из кишечника эндогенных и экзогенных токсических веществ является сорбционная детоксикация с помощью углеродных энтеросорбентов из синтетического и природного сырья, активированного лигнина и др. Углеродсодержащие сорбенты проявляют не только адсорбционную, но и каталитическую активность, ускоряя гидролиз в кишечнике полипептидов, углеводов, разложение перекисей. При использовании энтеросорбентов из организма выводятся как токсические вещества, образующиеся в кишечнике, так и поступающие в него из крови, в том числе токсические вещества средней молекулярной массы. Увеличение их содержания в крови наблюдается при разрушении тканей, увеличении всасывания пептидов в кишечнике, усилении процессов протеолиза. В физиологических условиях в кишечнике в качестве энтеросорбентов действуют пищевые волокна. Компоненты, входящие в состав пищевых волокон (пектины, хитины, целлюлоза и др.), используются в виде пищевых добавок в клинике в качестве сорбентов.

Таким образом, современные методы эфферентной терапии эндотоксикозов по сути дела моделируют физиологические механизмы детоксикации.

Глава 13.

Боль — это психо
ет при сверхпорого
По своей биологиче
тем организма с це
ния и (или) устране
соответствует класс
пес здоровья». При
ощущение сигналы
с тяжелыми симпто
рые, например, при
тите могут привести
дрома и его устране
медицине.

13.1. Рецеп чувст

Общим свойств
вызвать боль, являе
термин «ноцицепто
стве аналога «боле
ских болевых рецеп
неинкапсулирован
содержатся в разли
тенсивностью стим

Болевой рецепто
поскольку любое в
вождается высвобо
тов. Существует н
гистамин, ацетилхо
менные (брадикин
например, субстан
продукты разруше
воздействиях, при

Согласно други
жения специальны
всех типов рецепто

*. Глава написана чл
ром А. А. Зайцевым.

Глава 13. Боль*

Боль — это психофизиологическое состояние человека, которое возникает при сверхпороговом или повреждающем раздражении органов и тканей. По своей биологической сути боль направлена на активацию защитных систем организма с целью компенсации функций жизнеобеспечения, избегания и (или) устранения вредоносного воздействия. Именно эта ее сущность соответствует классическому определению Гиппократа «боль — сторожевой пес здоровья». При продолжающейся боли и нарастании ее интенсивности ощущение сигнального типа у человека переходит в патологическую форму с тяжелыми симптомами, сопутствующими основному заболеванию, которые, например, при травмах, ожогах, инфаркте миокарда, остром панкреатите могут привести к развитию шока. Поэтому профилактика болевого синдрома и его устранение имеют чрезвычайно важное значение в клинической медицине.

13.1. Рецепторы и проводники болевой чувствительности

Общим свойством разных по своей модальности стимулов, способных вызвать боль, является повреждение тканей. Поэтому широко используется термин «ноцицептор» (nocere (лат.) — повреждать, причинять вред) в качестве аналога *«болевого рецептора»*. Гипотеза о существовании специфических болевых рецепторов предполагает, что они представлены свободными неинкапсулированными нервными окончаниями и в большом количестве содержатся в различных тканях и органах и активируются только такой интенсивностью стимулов, которая вызывает боль.

Болевой рецептор по своей природе не ноцицептивен, а *«хемоцептивен»*, поскольку любое воздействие, приводящее к повреждению тканей, сопровождается высвобождением алгогенных (вызывающих боль) химических агентов. Существует несколько типов таких веществ — тканевые (серотонин, гистамин, ацетилхолин, некоторые простагландины, ионы K^+ и H^+), плазменные (брадикинин, каллидин) и выделяющиеся из нервных окончаний, например, субстанция Р. В качестве химических агентов рассматриваются и продукты разрушения тканей, образующиеся при сильных повреждающих воздействиях, при воспалении, при локальной гипоксии.

Согласно другим представлениям, боль возникает не в результате раздражения специальных «ноцицепторов», а вследствие избыточной активации всех типов рецепторов различных сенсорных модальностей. Такие неспеци-

* Глава написана членом-корреспондентом РАМН Ю. Д. Игнатовым и профессором А. А. Зайцевым.

фические ноцицепторы есть в сердце, кишечнике, легких, и они играют важную роль в возникновении висцеральной боли.

Основными проводниками кожной и висцеральной болевой чувствительности являются тонкие миелиновые А-Δ- и безмиелиновые С-волокна. У человека С-волокна активируются нагреванием кожи, уколом, щипком, накожной аппликацией или внутрикожным введением гистамина, калия хлорида и других алгогенных субстанций, причем имеется прямая зависимость между характером импульсной активности и субъективной оценкой болевого ощущения.

А-Δ-волокна, как и С-волокна, тоже активируются механическим и термическим ноцицептивными раздражениями кожи. С активацией А-Δ-волокон связано начальное ощущение острой боли, которое испытывает человек после сильного повреждения кожи. А-Δ-волокна играют незначительную роль в передаче ноцицептивной информации из внутренних органов.

Существуют два типа болевых ощущений: так называемая первичная, коротколатентная, хорошо локализованная и качественно детерминированная боль, и вторичная, длиннолатентная, плохо локализованная, тягостная, тупая боль. При сопоставлении ощущения боли у человека со спектром вовлеченных в возбуждение афферентных волокон при раздражении кожных нервов показано, что «первичная» боль связана с афферентной импульсацией в А-Δ-волокнах, а «вторичная» — с С-волокнами. Однако А-Δ- и С-волокна не являются проводниками исключительно болевых сигналов, а активируются и неповреждающими термическими (холодовыми, тепловыми) и механическими (прикосновение, небольшое сдавливание) воздействиями на кожу.

13.2. Нейрональные механизмы боли

Независимо от того, каковы механизмы возникновения ноцицептивной информации на периферии, в формировании боли ключевое значение имеют процессы, происходящие в ЦНС. Именно на основе центральных механизмов: конвергенции, суммации, взаимодействия быстрой миелинизированной и медленной немиелинизированной систем в разных структурах головного мозга — создаются ощущение и качественная окраска боли.

Сегментарные механизмы формирования восходящего «болевого» потока и восходящие пути болевой чувствительности. После входа в спинной мозг А-Δ- и С-волокна в составе тракта Лиссауэра идут в каудальном и ростральном направлениях в пределах 1–2 сегментов и оканчиваются в дорсальной части заднего рога (рис. 13.1). Нейроны заднего рога спинного мозга являются первым центральным звеном, воспринимающим разномодальную афферентную и, в том числе, ноцицептивную информацию. В зависимости от источников и характера их активации все нейроны дорсальной части заднего рога разделяются на три группы и играют различную роль в формировании восходящего в супрасегментарные структуры мозга «болевого» потока импульсов.

Первая состоит из «специфических» ноцицептивных нейронов, локализованных в первой пластине, где оканчиваются А-Δ- и С- афферентные волокна. Они названы так потому, что активируются исключительно повреж-

Рис. 13.1. Схе
фер
На р
Задн
1954)
назн
стин
нах
миел
ний
ми I
с глу
ного

дающими воздейст
жением А-Δ- и С-
нейронов, проявля
когда в нейрограм
тельствующая о ра
ется информация в
кализации ноцице

Рис. 13.2. Отв
спи

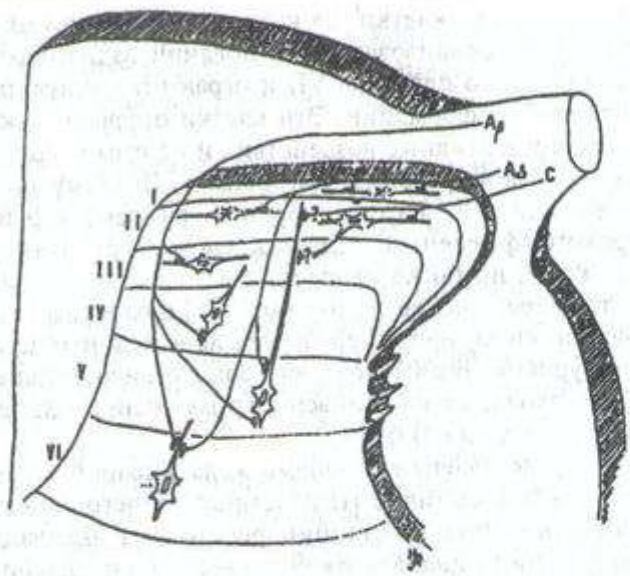


Рис. 13.1. Схема распределения окончаний различных первичных афферентов в спинном мозге.

На рисунке представлена схема среза спинного мозга на люмбальном уровне. Задний рог спинного мозга подразделяется на пластины (I–VI, B. Rexed, 1954) серого вещества, содержащие нейроны различного функционального назначения. В I пластине локализуются маргинальные клетки, во II пластине не содержатся нейроны желатинозной субстанции, в III–VI пластинах располагаются вставочные нейроны. Тонкие миелиновые А-Δ- и безмиелиновые С- афферентные волокна входят в спинной мозг через задний корешок и синаптически контактируют преимущественно с нейронами I и II пластин, а миелиновые А-β-волокна синаптически контактируют с глубже расположенными нейронами III–VI пластин заднего рога спинного мозга.

дающими воздействиями, наносимыми на их рецептивное поле или раздражением А-Δ- и С-волокон (рис. 13.2). Как видно из рисунка, ответ таких нейронов, проявляющийся потенциалами действия, возникает только тогда, когда в нейрограмме афферентного нерва регистрируется С-волна, свидетельствующая о раздражении именно С-волокон. От этих нейронов передается информация в таламус и сенсомоторную кору об интенсивности и локализации ноцицептивных стимулов.

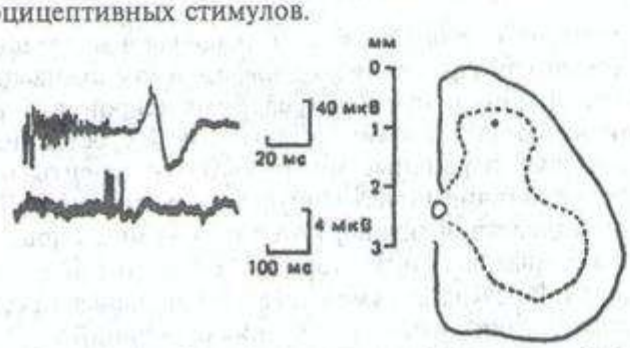


Рис. 13.2. Ответ специфического «ноцицептивного» нейрона заднего рога спинного мозга на электрическое раздражение С-афферентов.

Вторая группа включает клетки, на которых конвергируют разномодальные афференты. Они локализованы в основании заднего рога (пластины IV–V) и глубже (частично пластина VI) и играют основную роль в переработке ноцицептивной информации. Эти клетки отвечают как на ноцицептивные, так и неноцицептивные воздействия и на стимуляцию как высокопороговых, так и низкопороговых афферентов. Поэтому они называются «конвергентными» или нейронами «широкого афферентного диапазона». На нейронах «широкого афферентного диапазона» конвергируют не только разномодальные кожные, но также мышечные и висцеральные афференты, но они активируются через висцеральные входы только в том случае, если интенсивность раздражения, например, давление в желчных путях, достигает ноцицептивного уровня. Взаимодействие сомато-висцеральных афферентных потоков, происходящее на «конвергентных» нейронах, лежит в основе отраженной (иррадиирующей) боли.

Третья группа представлена нейронами желатинозной субстанции, которая локализуется во II и частично III пластинах заднего рога спинного мозга. Нейроны желатинозной субстанции регулируют активацию нейронов «широкого афферентного диапазона» через высоко- и низкопороговые афферентные входы. Желатинозной субстанции отводится ключевая роль в такой теории боли, как теория «входных ворот» (рис. 13.3). Как видно из этого

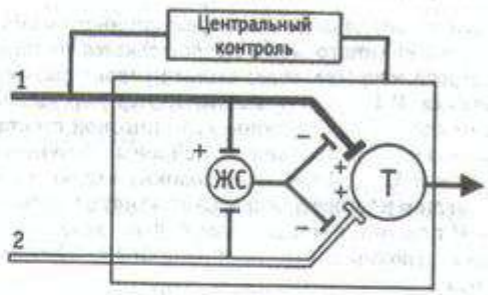


Рис. 13.3. Схема формирования восходящего «болевого» потока в спинном мозге на основании изменения системы контроля афферентного входа в спинной мозг.

1 — толстые миелиновые волокна; 2 — тонкие безмиелиновые волокна; ЖС — желатинозная субстанция; Т — нейроны первого центрального переключения; (+) — возбуждающее действие, (−) — тормозное действие.

рисунка, афферентная импульсация, возникающая в миелиновых волокнах при неповреждающих раздражениях, одновременно с активацией нейронов «широкого афферентного диапазона» (релейных нейронов, Т-нейронов) через коллатерали возбуждает нейроны желатинозной субстанции. Они в свою очередь деполяризуют первичные миелиновые афференты и, тем самым, пресинаптически ограничивают активирующее их влияние на Т-клетки. При ноцицептивном воздействии активируются тонкие миелиновые и безмиелиновые волокна, которые оказывают тормозное влияние на нейроны желатинозной субстанции. В результате уменьшается деполяризация (или даже возникает гиперполяризация) пресинаптических окончаний миелиновых волокон, т. е. уменьшается пресинаптическое торможение, «открывается» афферентный вход и возрастает эффективность синаптического воздействия на

Т-нейроны. Последние при достижении критического уровня, определяемого временной и пространственной суммацией «ноцицептивных» сигналов, формируют восходящий поток импульсов нового качества («ноцицептиный» поток импульсов).

Таким образом, существуют два основных механизма формирования восходящего «болевого» потока. Первый из них заключается в активации высокопороговых ноцицептивных А-Δ-, С-афферентов, которые вызывают разряды в «специфических» ноцицептивных нейронах, аксоны которых восходят в супрасегментарные структуры и оканчиваются в продолговатом мозге, таламусе, коре. Второй механизм основан на взаимодействии высоко- и низкопороговых (ноцицептивных и неноцицептивных) входов на нейронах «широкого афферентного диапазона». Как рассмотрено выше, активация этих нейронов регулируется желатинозной субстанцией, которая и определяет интенсивность «болевого» потока, достигающего супрасегментарных структур через аксоны нейронов «широкого афферентного диапазона».

В ЦНС не существует специализированных путей болевой чувствительности, и интеграция боли осуществляется на различных уровнях мозга на основе взаимодействия лемнисковых и экстралемнисковых проекций, но значительно большую роль в передаче восходящей ноцицептивной информации играют вентролатеральные столбы. Об этом свидетельствуют и клинические наблюдения, показывающие, что после деструкции этой системы при некоторых заболеваниях возникает длительная и выраженная анальгезия.С другой стороны, ощущение боли и ее локализации сохраняются при перерезке всех, кроме вентролатеральных, путей, а стимуляции аксонов в антеролатеральном квандранте после хордотомии вызывает интенсивную боль.

В зависимости от места окончания восходящая антеролатеральная система распределяется на три основных тракта — спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический (рис. 13.4). Первый из них обозначается как неоспиноталамический, а два других объединяются в палеоспиноталамический тракт.

Неоспиноталамический тракт начинается от нейронов I, V и частично VI–VII пластин спинного мозга. На большинстве этих нейронов конвергируют мышечные, кожные, висцеральные афференты. Аксоны спиноталамических нейронов после перекреста в передней комиссуре восходят контралатерально в вентролатеральном квадранте спинного мозга. В стволе мозга неоспиноталамический тракт располагается дорсолатеральнее пирамид и нижнеоливарного комплекса и, не прерываясь, достигает таламуса, где он разделяется на латеральную и медиальную части. Первая из них оканчивается преимущественно в вентральном задне-латеральном ядре, а вторая — в медиальных и интраламинарных ядрах.

Спиноретикулярный тракт является вторым путем передачи ноцицептивной информации. Нейроны — источники этого тракта, локализуются в V–VII и частично в VIII пластинах спинного мозга, на них конвергируют те же афференты, что и на нейронах, дающих начало неоспиноталамическом тракту.

У человека больше половины спиноретикулярных волокон оканчивается ипси- и контралатерально в зоне медиальных и латеральных ядер ретикулярной формации продолговатого мозга. Восходящие проекции от этих ядер достигают интраламинарных ядер таламуса (ретикуло-бульбо-таламический путь) и диффузно распространяются в гипоталамусе и лимбических структурах.

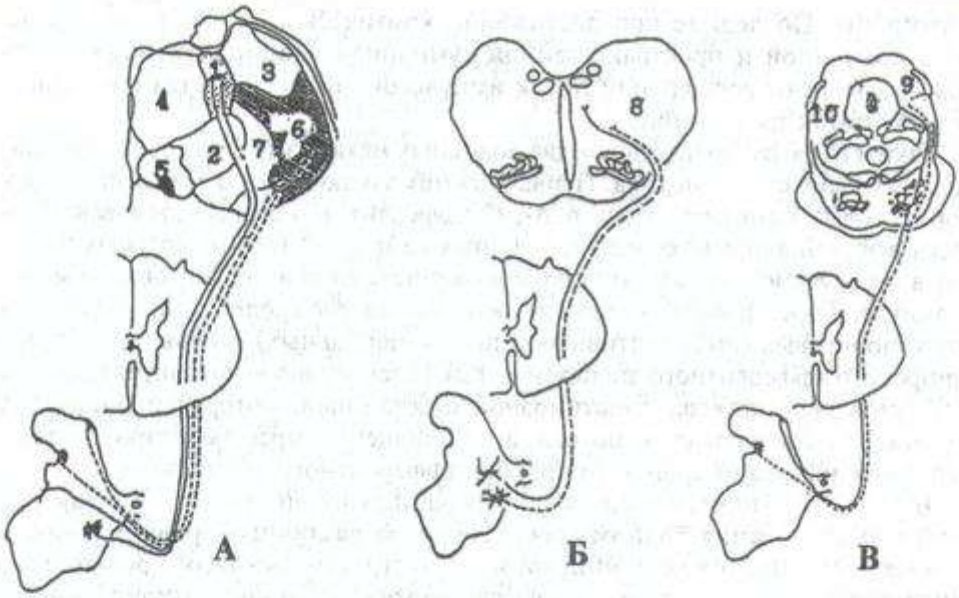


Рис. 13.4. Схема спиноталамического (А), спинoретикулярного (Б) и спиномезенцефалического (В) трактов.

Восходящие проекции спиноталамического тракта оканчиваются в различных ядрах таламуса (А), спинoретикулярного тракта — в ретикулярной формации мозгового ствола (Б), спиномезенцефалического тракта — в структурах среднего мозга (В). Ядра таламуса: 1 — центральное латеральное, 2 — центральное медиальное, 3 — латеральное заднее, 4 — медиальное заднее, 5 — парафасцикулярное, 6 — вентральное заднелатеральное, 7 — вентральное заднемедиальное. Ядра ствола мозга: 8 — гигантоклеточное, 9 — клиновидное, 10 — околоводопроводное серое вещество.

Спиномезенцефалический тракт формируется аксонами нейронов тех же пластин, где локализованы спинoретикулярные клетки. Волокна этого тракта в вентролатеральных столбах располагаются более поверхностно. Часть из них перекрещивается в спинном мозге, другие восходят преимущественно ипсилатерально и перекрещиваются в области покрышки мозга. Оканчивается спиномезенцефалический тракт в ретикулярной формации среднего мозга, в центральном сером веществе и в таламусе. К этим восходящим волокнам добавляются многочисленные проекции из бульбарных структур, и вся эта сложная система часто объединяется в «диффузный покрышковый» или спинотектальный путь. В среднем мозге он отдает коллатерали в центральное серое вещество и в глубокие отделы верхних бугров. Волокна из центрального серого вещества в свою очередь проецируются в медиальные таламические ядра, в вентральную тегментальную область и в гипоталамус.

Определенное значение в передаче болевой информации в ростральном направлении имеют тракты, восходящие в дорсальных и дорсолатеральных столбах спинного мозга. Спиноцервикальный тракт формируется аксонами клеток IV–VII пластин, которые восходят в дорсолатеральных столбах и оканчиваются в латеральном цервикальном ядре на уровне C_1–C_2 сегментов. От латерального шейного ядра проекции восходят через медиальный лемниск и оканчиваются в среднем мозге и в контралатеральном задневентральном ядре таламуса и, переключаясь в нем, достигают соматосенсорной зоны коры.

В

тикулярного (Б) и

а оканчиваются в раз-
тракта — в ретикуляр-
ефалического тракта —
1 — центральное лате-
ьное заднее, 4 — меди-
ральное заднелатераль-
ла мозга: 8 — гигантоклеточное серое вещество.

и нейронов тех же
Волокна этого тракт-
ерхностно. Часть из
преимущественно
и мозга. Оканчива-
ормации среднего
им восходящим во-
барных структур, и
ый покрышковый»
коллатерали в цен-
бугров. Волокна из
ются в медиальные
ь и в гипоталамус.
ции в ростральном
дорсолатеральных
мируется аксонами
ых столбах и окан-
$-C_2$ сегментов. От
кальный лемниск и
левентральном ядре
ной зоны коры.

Дорсальные тракты содержат миелинизированные афференты от кожи, сухожилий, мышц и внутренних органов, которые без перерыва восходят в задних столбах до нежного и клиновидного ядер. Проекции от этих ядер через медиальную петлю достигают задневентрального ядра таламуса, а оттуда проецируются в соматосенсорные зоны коры. Одновременно часть коллатералей заднекорешковых волокон оканчивается на нейронах III–IV пластин заднего рога спинного мозга, аксоны которых образуют так называемый постсинаптический дорсальный тракт, который также оканчивается в нежном и клиновидном ядрах. Эти восходящие системы, наряду с неоспиноталамическим трактом, обеспечивают передачу информации о точной соматотопической топографии болевых стимулов.

Таким образом, существует несколько восходящих проекций, которые существенно отличаются по морфологической организации и имеют непосредственное отношение к передаче ноцицептивной информации. Однако их ни в коем случае нельзя рассматривать как пути проведения исключительно боли. Ноцицептивная информация достигает высших отделов мозга через многочисленные дублирующие каналы, которые в силу обширной конвергенции и диффузных проекций вовлекают в формирование боли сложноорганизованную иерархию различных структур мозга.

Супрасегментарные структуры и механизмы интеграции боли. Среди различных супрасегментарных структур наиболее важная роль в передаче и интеграции ноцицептивной информации принадлежит ретикулярной формации, таламусу и коре больших полушарий.

Ретикулярная формация мозгового ствола. Именно здесь оканчиваются пути и (или) коллатерали ранее рассмотренных восходящих трактов и начинается диффузная проприоретикулярная система, а также восходящие проекции к вентробазальным и интраламинарным ядрам таламуса и далее — в соматосенсорную кору. Большинство нейронов ретикулярных ядер ствола являются нейронами «широкого афферентного диапазона» или «конвергентными» нейронами, и они активируются различными ноцицептивными и неноцицептивными раздражениями. В ретикулярной формации продолговатого мозга существуют так же «специфические» нейроны, активирующиеся исключительно ноцицептивными стимулами. Наибольшее их количество локализовано в медиальных ретикулярных ядрах. Частота разрядов этих нейронов, вызванных естественным болевым раздражением, совпадает с частотой разрядов, возникающих при электрическом раздражении С-волокон, что является еще одним подтверждением их «спефицической» ноцицептивной природы.

Раздражение центрального серого вещества и прилегающих к нему структур мезенцефалической покрышки через хронически имплантированные электроды у людей вызывает диффузные болевые ощущения, сопровождающиеся дискомфортом, страхом, отрицательными эмоциями, гипертензией и тахикардией.

На основе информации, поступающей в ретикулярную формацию через различные афферентные входы, здесь формируются соматические и висцеральные рефлексы, которые интегрируются в сложные сомато-висцеральные проявления ноцицепции. Через связи ретикулярной формации с гипоталамусом, базальными ядрами и лимбическим мозгом реализуются нейроэндокринные и эмоционально-аффективные компоненты боли, сопровож-

дающие реакции защиты, бегства или нападения в ответ на повреждающие воздействия. Поскольку ретикулярная формация является диффузной мультинейрональной системой, она не участвует в тонкой качественной, временной и пространственной дискриминации болевых сигналов. Многочисленные проекции ретикулярной формации в кору определяют ее участие в реакциях настораживания на повреждающие стимулы, в формировании ощущения боли и ее психофизиологической оценке.

Таламус. Существуют три основных ядерных комплекса, имеющих непосредственное отношение к интеграции боли — вентробазальный комплекс, задняя группа ядер, медиальные и интраламинарные ядра.

В вентробазальном комплексе оканчиваются восходящие лемнисковые проекции и неоспиноталамический тракт. Нейроны вентробазального комплекса проецируются в соматосенсорные зоны коры и в орбитальную кору. Ядра переключения вместе со своими корковыми проекциями участвуют в определении модальности, локализации, интенсивности и продолжительности стимулов. Мультисенсорная конвергенция на нейронах вентробазального комплекса обеспечивает точную соматотопическую информацию о локализации боли. Разрушение вентробазального комплекса у человека проявляется проходящим устранением боли и нарушает его способность к распознаванию ноцицептивных стимулов.

На задней группе ядер конвергируют входы из спиноталамических, спиноцервикальных и лемнисковых трактов. Здесь же оканчиваются спиноретикулярные и спино-мезенцефало-таламические проекции, т. е. все основные восходящие тракты болевой чувствительности. Задняя группа ядер имеет многочисленные проекции в кору и наряду с вентробазальным комплексом участвует в передаче и оценке информации о локализации болевого воздействия.

Медиальные и интрамедиальные ядра содержат «специфические» болевые нейроны, активируемые исключительно ноцицептивным раздражением или стимуляцией А-Δ- и С-афферентов. На них оканчиваются волокна спиноталамического тракта, а также обширные проекции из всех восходящих трактов, связанных с ноцицепцией. Ноцицептивные раздражения вызывают отчетливые, увеличивающиеся пропорционально интенсивности стимулов, ответы нейронов. Клетки интраламинарных ядер осуществляют оценку и декодирование интенсивности ноцицептивных стимулов, различая их по продолжительности и паттерну разрядов. Разрушение их у людей сопровождается анальгезией, особенно отчетливо выраженной при висцеральной боли. Поскольку на медиальных и интраламинарных ядрах таламуса оканчиваются все диффузные восходящие тракты болевой чувствительности, они играют основную роль в формировании «вторичной», плохо локализованной боли.

Кора больших полушарий (БП) головного мозга. Основное значение в переработке болевой информации имеет вторая соматосенсорная зона коры. В этой зоне существуют клетки, активируемые ноцицептивным раздражением кожи, мышц, пульпы зуба, и эти клетки участвуют в определении интенсивности и локализации боли. Важная роль соматосенсорной коры доказывается тем, что ее билатеральное разрушение увеличивает пороги болевых ощущений у человека, а перерезка таламических проекций к ней использовалась даже в качестве нейрохирургического способа уменьшения болевых синдромов. Другие области коры, получающие обширные проекции из раз-

личных восходящих
мировании аффекти
Морфо-функцион
Традиционно связы
два ее типа — *эпик*
мую), *протопатичес*
темами периферич
налов.

Эпикритическая
ственно быстропро
тов. Первая ноцице
ном по неоспинотал
ральных и дорсальны
таламуса достигает,
передаче информац
ция боли, оценка дл
Это приводит к том
именно как болевое
и степени реагирова

Протопатическая
проведением ноцип
ванным С-волокнам
леоспиноталамическ
му, спино-мезенцеф
ям этих диффузных
мере рострального
вация ряда супрасег
таламуса, лимбичес
через преимуществе
муса достигает сомат
Вся эта сложноорга
мозга обусловливае
локализации боли.

Антиноцицептивн
для понимания про
мых антиноцицепти
ская стимуляция ко
гезия возникает пр
центрального серог
ции, таламуса, гипо
тур лимбической сис
тур через хроническ
нической практике
фантомных, тригем

Ключевое место с
тральное серое веще
ственной близости
волокна восходящи
догенной болеутоля

личных восходящих систем, участвуют в качественной оценке боли и в формировании аффективных ответных реакций на боль.

Морфо-функциональные основы эпикритической и протопатической боли. Традиционно связывают два принципиально различных ощущения боли, два ее типа — *эпикритическую* (первичную, быструю, хорошо локализуемую), *протопатическую* (вторичную, медленную, диффузную) с двумя системами периферического и центрального проведения ноцицептивных сигналов.

Эпикритическая (первичная) боль возникает при активации преимущественно быстропроводящих миелинизированных А-γ-Δ-волокон афферентов. Первая ноцицептивная информация в этом случае передается в основном по неоспиноталамическому тракту и, частично, по системе дорсолатеральных и дорсальных лемнисковых проекций, через вентролатеральный отдел таламуса достигает, в основном, соматосенсорной коры. Благодаря быстрой передаче информации через эту систему, обеспечивается точная локализация боли, оценка длительности и интенсивности ноцицептивного стимула. Это приводит к тому, что воздействие на различные ткани воспринимается именно как болевое — сигнальное для принятия решения о необходимости и степени реагирования на повреждение.

Протопатическая (вторичная) боль в значительной степени обусловлена проведением ноцицептивной информации по медленным немиелинизированным С-волокнам афферентных нервов, которая затем передается по палеоспиноталамическим восходящим системам (спино-ретикуло-таламическому, спино-мезенцефало-таламическому трактам и по другим подразделениям этих диффузных проекций), а также по проприоспинальной системе. По мере рострального проведения ноцицептивных сигналов происходит активация ряда супрасегментарных структур — ретикулярной формации, гипоталамуса, лимбической и стриопаллидарной систем. Ноцицептивный поток через преимущественно медиальные, интраламинарные и задние ядра таламуса достигает соматосенсорной и орбитальной зон коры БП головного мозга. Вся эта сложноорганизованная иерархия восходящих проекций и структур мозга обусловливает ощущение труднодифференцируемой по качеству и локализации боли.

Антиноцицептивные (анальгетические) системы мозга. Важное значение для понимания проблемы боли и анальгезии имело открытие так называемых антиноцицептивных *(анальгетических)* зон мозга, т. е. зон, электрическая стимуляция которых вызывает обезболивание. Стимуляционная анальгезия возникает при активации различных структур мозга — ядер шва и центрального серого вещества среднего мозга, ядер ретикулярной формации, таламуса, гипоталамуса, хвостатого ядра, внутренней капсулы, структур лимбической системы, коры БП. Электрическое раздражение этих структур через хронически вживленные электроды у человека используется в клинической практике для устранения болевых синдромов различного генеза — фантомных, тригеминальных, онкологических.

Ключевое место среди анальгетических зон головного мозга занимает центральное серое вещество (ЦСВ) среднего мозга. Оно находится в непосредственной близости со структурами, в которые направляются афферентные волокна восходящих ноцицептивных систем. Другим важным звеном в эндогенной болеутоляющей системе являются ядра шва ствола и среднего моз-

га. Нейроны ядер шва получают прямые волокна из ЦСВ, а аксоны их клеток проецируются как в восходящем, так и нисходящем направлениях. Нисходящие волокна проходят в дорсолатеральном канатике и оканчиваются в заднем роге спинного мозга.

Нейрофизиологическим механизмом реализации стимуляционной анальгезии является угнетение ноцицептивного потока, формируемого в спинном мозге. Стимуляция ЦСВ и ядер шва через их нисходящие проекции тормозит ответы нейронов заднего рога спинного мозга на ноцицептивное раздражение кожи, мышц и электрическое раздражение А-Δ- и С-волокон афферентных нервов. Нисходящее торможение в спинном мозге реализуется как пост-, так и пресинаптическими механизмами. Угнетение ноцицептивных ответов клеток спинного мозга происходит также при раздражении голубого пятна, гигантоклеточного и парагигантоклеточного ядер ретикулярной формации ствола мозга. В отличие от волокон, нисходящих из ядер шва, ретикулоспинальные пути оканчиваются не только в I–V пластинах заднего рога, но и в боковом и переднем рогах, что имеет существенное значение для регуляции вегетативных и моторных ноцицептивных реакций.

Важным звеном анальгетической системы ствола мозга является также латеральное ретикулярное ядро. При электрическом раздражении этого ядра избирательно угнетаются ответы нейронов заднего рога спинного мозга на естественное ноцицептивное раздражение кожи и на стимуляцию С-волокон афферентов нервов. Особенность латерального ретикулярного ядра состоит в том, что оно оказывает постоянное тоническое нисходящее торможение нейронов заднего рога спинного мозга.

С общебиологических позиций, эндогенные болеутоляющие системы осуществляют саморегуляцию и самозащиту организма от чрезвычайных, повреждающих воздействий. Эта защита обеспечивается двуединым механизмом, заключающимся не только в нисходящем торможении первых релейных нейронов спинного мозга, но и в ослаблении эмоционально-поведенческого реагирования на боль за счет угнетения передачи болевых импульсов в ретикулярной формации, таламусе, коре БП. В свою очередь, болевые ноцицептивные воздействия являются основными факторами, активирующими (запускающими) эндогенные болеутоляющие системы.

Таким образом, в виде обобщенной схемы можно считать, что в основе центральной регуляции болевой чувствительности лежит взаимодействие ноцицептивной и антиноцицептивной систем на различных уровнях ЦНС. Как было рассмотрено, высокопороговая импульсация, возникающая в результате нарушения исходного взаимодействия на сегментарном уровне, поэтапно достигая различных отделов мозга и в том числе коры БП, формирует перцепцию боли и вызывает разнообразные (моторные, вегетативные, эмоциональные) сдвиги, сопровождающие это ощущение. Одновременно с этим на каждом уровне ЦНС высокопороговый афферентный поток «запускает» системы, влияния с которых ориентированы на иерархически нижерасположенные структуры. Каждое вышерасположенное антиноцицептивное звено включается в том случае, когда исчерпана адаптационная возможность гомеостатических механизмов предшествующих уровней.

13.3. Нейрохимические механизмы боли

Открытие опиатных рецепторов и их эндогенных лигандов — опиоидных пептидов — предопределило значительный успех в изучении боли и анальгезии. В ЦНС млекопитающих и человека существуют 5 основных типов опиатных рецепторов — мю-, дельта-, каппа-, сигма- и эпсилон-рецепторы. Однако роль двух последних в боли и анальгезии не определена окончательно. Мю-, дельта-, и каппа-рецепторы различаются по преобладающей локализации в мозге, функциональной роли, сродству к эндогенным лигандам и опиатным анальгетикам (табл. 13.1). Мю-опиатные рецепторы широко представлены в супра- и сегментарных структурах и вместе с дельта-рецепторами играют важную роль в механизмах боли независимо от ее природы. Каппа-опиатные рецепторы имеют ведущее значение при висцеральной боли. Доказано существование не только отдельных типов рецепторов, но и их подтипов или изорецепторов — мю1, мю2; дельта1, дельта2; каппа1, каппа2; сигма1, сигма2 — аналогично тому, как подразделяются рецепторы классических нейромедиаторных систем.

После открытия в ЦНС опиатных рецепторов из мозговой ткани был выделен эндогенный опиатоподобный пептид, названный энкефалином. Он оказывает морфиноподобное действие, которое блокируется антагонистом опиатных рецепторов налоксоном, и его распределение в головном мозге совпадает с локализацией опиатных рецепторов.

В ЦНС существуют три основные опиоидергические системы: энкефалиновая, эндорфиновая и динорфиновая. Основными предшественниками опиоидных пептидов являются проопиомеланокортин, проэнкефалин, продинорфин. Энкефалиновая система образована смесью двух пентапептидов с общей NH_2-терминалью, различающихся по одной аминокислоте — метионину (мет-энкефалин) или лейцину (лей-энкефалин). Оба энкефалина образуются в результате протеолиза предшественника — проэнкефалина А. Мет- и лей-энкефалины образуются не только в гипофизе, как считалось ранее, но и в гипоталамусе и оттуда поступают в нейрогипофиз. Энкефалины локализованы преимущественно в интернейронах и широко представлены в центральной и периферической нервной системе. Они выполняют функцию нейротрансмиттеров и (или) нейромодуляторов, контролируя высвобождение из пресинаптических терминалей норадреналина, серотонина и других нейромедиаторов. Особенно большое содержание энкефалинов отмечается в полосатом теле, гипоталамусе, в желатинозной субстанции задних рогов спинного мозга, в продолговатом и среднем мозге, в заднем таламусе, т. е. структурах головного мозга, участвующих в формировании боли.

Высокая концентрация эндорфинов имеется в гипофизе, где они локализуются в секреторных гранулах и высвобождаются вместе с кортикотропином. Прекурсором эндорфинов является проопиомеланокортин, точнее его фрагмент бета-липотропин, не обладающий опиатоподобной активностью. В результате гидролиза бета-липотропина, содержащего 91 аминокислоту, образуется бета-эндорфин, а также альфа-эндорфин и гамма-эндорфин. Помимо гипофиза, эндорфины содержатся в некоторых отделах гипоталамуса, таламуса, среднего мозга и моста, где они выполняют функцию нейромедиаторов или нейромодуляторов боли.

Таблица 13.1

Характеристика опиатных рецепторов.

Свойства рецепторов	Типы рецепторов		
	мю	дельта	каппа
Преимущественная локализация в ЦНС			
кора БП	+++	++	+++
таламус	+++	+	+
гипоталамус	++	+	++
околоводопроводное серое вещество	++	+	++
ядра шва	++	+	++
продолговатый мозг	++	+	++
спинной мозг	+++	++	+++
Функциональная роль			
анальгезия			
— спинальная	+++	++	+++
— супраспинальная	+++	++	+
седация	++	?	+
угнетение дыхания	+++	++	–
гипертензия, тахикардия	–	++	+
миоз	+++	?	+
эйфория	++	?	–
дисфория	+	?	++
толерантность	+++	++	++
зависимость	+++	+	+
повышение тонуса гладких мышц	++	?	+
Преимущественная активация			
эндогенные пептиды	мет-энкефалин, лей-энкефалин, динорфины, бета-эндорфин		

Основными представителями динорфинов являются динорфин А, динорфин В, альфа-неодинорфин и их более короткие фрагменты (динорфин 1–13, динорфин 1–8 и др.) и аналоги (бета-неодинорфин). Все динорфины тесно взаимосвязаны в гипоталамусе и являются продуктами протеолитических преобразований одного прекурсора — продинорфина.

Поскольку все эндогенные опиаты являются пептидами, в организме они подвергаются гидролизу, что определяет непродолжительность их эффекта. Гидролиз энкефалинов осуществляется аминопептидазами, эндорфины инактивируются эндопептидазами.

Ключевое значение в биологическом действии эндогенных опиоидов имеет их аффинитет к различным типам опиатных рецепторов. Так, установлено,

что мет- и лей-энкефалины имеют наибольшее сродство к дельта-опиатным рецепторам, а динорфины — к каппа-опиатным рецепторам. Эндорфины, напротив, слабо взаимодействуют с каппа-рецепторами, но обладают большим аффинитетом к мю- и дельта-опиатным рецепторам. Болеутоляющий эффект пептидов при воздействиях любой природы реализуется через мю-опиатные рецепторы, при боли термического генеза важную роль играет также их влияние на дельта-рецепторы, а при боли висцерального происхождения — на каппа-рецепторы. Кроме анальгезии, они вызывают каталепсию, влияют на обучение, память, поведение, изменяют секрецию гормонов гипоталамуса и температуру тела, обладают антидиарейной активностью и целым рядом других эффектов. Поэтому опиоидные пептиды следует рассматривать не только как специфические регуляторы болевой чувствительности, но и биорегуляторы «широкого спектра действия».

Помимо опиоидергической, в формировании боли и анальгезии участвуют и другие нейромедиаторные системы. Уже в течение многих десятилетий считается доказанным вопрос об участии адренергической системы ЦНС в регуляции боли. Принципиально важно, что адренергическая анальгезия не зависит от опиатных механизмов, и при фармакологической активации адренореактивных структур одновременно с анальгезией уменьшаются гемодинамические проявления боли.

Роль серотонинергической системы в регуляции болевой чувствительности обосновывается данными, показывающими, что ее активация серотонинпозитивными соединениями сопровождается ослаблением боли. Серотонинергические процессы играют существенную роль и в стимуляционной анальгезии. Доказано также, что торможение острой и хронической боли может происходить через ГАМК-ергические механизмы.

Таким образом, в регуляции боли участвуют различные нейромедиаторные системы. Вне всяких сомнений, ведущая роль принадлежит опиоидергическим системам — энкефалиновым, эндорфиновым и динорфиновым, и именно с воздействием на рецепторы этих систем связано формирование болеутоляющего эффекта морфиноподобных (опиатных) анальгетиков. Через адренорецепторы, а также серотонин- и ГАМК-рецепторы мозга реализуется обезболивающее действие так называемых «центральных неопиатных анальгетиков», о чем подробно будет сказано далее.

13.4. Изменения вегетативных функций при боли

Боль запускает компенсаторные ответные реакции организма, направленные на устранение или ослабление ноцицептивного воздействия и его последствий. При сильной боли значительно, в 5–8 раз, повышается в крови уровень «гормонов стресса» — кортикостероидов, катехоламинов, а также соматотропного гормона, глюкагона и бета-эндорфина, и одновременно снижается содержание анаболических гормонов — инсулина и тестостерона. Кроме того, при боли происходит активация процесса перекисного окисления липидов и усиление высвобождения протеолитических ферментов из лизосом печени, мозга и сердца, что определяет ферментацию и деструкцию тканей, степень которой прямо зависит от длительности болевых стимулов и их интенсивности. Боль также вызывает нарушения микроциркуляции и тканевую гипоксию, что нередко, например, при инфаркте миокарда, ини-

Таблица 13.1

торов	
	каппа
	+++
	+
	++
	++
	++
	++
	+++
	+++
	+
	+
	–
	+
	+
	–
	++
	++
	+
	+

ин, динорфины,

динорфин А, ди-
рагменты (динор-
рфин). Все динор-
родуктами проте-
инорфина.
и, в организме они
ность их эффекта.
, эндорфины инак-

ых опиоидов имеет
Так, установлено,

цирует своеобразный «порочный круг», усугубляющий течение заболевания и поддерживающий болевой синдром.

Изменения сердечно-сосудистой системы. Гемодинамические сдвиги, возникающие на этапе ощущения боли, «боли-сигнала», направлены прежде всего на обеспечение возросших нутритивных потребностей скелетной мускулатуры, необходимых для активной обороны или избегания болевого воздействия. С общебиологических позиций такие изменения в сердечно-сосудистой системе имеют адаптивное значение.

При продолжающемся и (или) усиливающемся ноцицептивном раздражении сердечно-сосудистые сдвиги утрачивают свой адаптивный характер и приобретают значение самостоятельных патогенетических факторов. Ноцицептивные стимулы любой природы вызывают, как правило, гипертензивные и тахикардические реакции. Существует корреляция между этими сдвигами гемодинамики и эмоционально-аффективными проявлениями боли различного генеза.

Характерными особенностями ноцицептивных прессорных реакций являются крутой фронт нарастания и высокая амплитуда. Для развития ноцицептивных вазомоторных рефлексов необходимо, чтобы суммарный поток импульсов от данного рецептивного поля достиг некоторой критической интенсивности, которая определяется количеством возбуждаемых тонких волокон, частотой их разрядов и степенью удаленности данного поля от входа в спинной мозг. Селективное раздражение А-Δ-афферентных волокон приводит к возникновению однокомпонентного разряда в симпатических нервах, который связан с активацией вазомоторных нейронов спинного мозга. Одновременно происходит незначительное повышение АД. При раздражении С-волокон формируется вторая волна разряда, имеющая больший латентный период, поскольку она обусловлена активацией вазомоторных нейронов ствола мозга, и резко увеличиваются амплитуда и скорость нарастания прессорной реакции АД.

В основе гипертензивных сдвигов, запускаемых ноцицептивным воздействием, лежит активация симпатических механизмов различных уровней ЦНС. Важным нейрофизиологическим субстратом сегментарных гемодинамических реакций являются преганглионарные симпатические нейроны, которые активируются соматическими и висцеральными стимулами.

Сегментарный уровень вазомоторной регуляции не в состоянии полноценно регулировать кровообращение при боли. Изменение кровообращения в разных регионах организма в рамках генерализованной симпатико-адреналовой активации при боли требует тонких модулирующих влияний, реализуемых структурами супрасегментарного и прежде всего — бульбарного уровня. Доказано существование специфических «вазомоторных» нейронов в ядрах продолговатого мозга, получающих проекции от «собственных» рефлексогенных зон сердечно-сосудистой системы. Восходящий поток ноцицептивных сигналов интегрируется как раз в структурах бульбарного отдела головного мозга. Основной функцией бульбарных структур при боли, по-видимому, является модуляция активности проприоспинальной системы симпатических нейронов спинного мозга, т. е. очень точное определение границ генерализации ноцицептивных импульсов и активации ими именно того количества преганглионарных нейронов различных сегментов спинно-

го мозга, которое в состоянии обеспечить вегетомоторное сопряжение ноцицептивных поведенческих гемодинамических реакций.

Фоновое состояние гемодинамики и ее изменения при боли контролируются собственным гомеостатическим механизмом сердечно-сосудистой системы — барорецепторными рефлексами сино-каротидно-аортальной зоны. Сильное ноцицептивное раздражение тормозит барорефлекс, что приводит к усилению тонуса сосудов и является одной из причин гипертензии при боли.

Таким образом, ведущим нейрофизиологическим механизмом формирования прессорных реакций АД, тахикардии и гипердинамических изменений регионарного кровообращения при боли является повышение активности преганглионарных нейронов спинного мозга и торможение парасимпатической и симпатической барорефлекторной регуляции гемодинамики.

Изменения гемостаза. Гиперкоагуляция является обычной реакцией системы гемостаза на болевое воздействие. Повышение свертываемости крови у человека и животных имеет место при болевом раздражении разной силы, причем как в период воздействия, так и в последующее время. Отмечено повышение свертываемости крови у больных на высоте приступа болей, во время оперативных вмешательств, в раннем постоперационном периоде. У всех больных в остром периоде инфаркта миокарда регистрируется гиперкоагуляция, которая особенно выражена при сильном болевом синдроме.

В механизме гиперкоагуляции при боли основное значение имеют ускорение тромбиногенеза, увеличение образования тромбина и повышение тромбопластиновой активности крови, которое является основным фактором гиперкоагуляции. При боли происходит усиленное поступление тканевого тромбопластина из сосудистой стенки в кровь, что обусловлено гиперадреналинемией и усилением симпатического вазомоторного тонуса. Усиление тромбиногенеза при боли не связано с активацией фактора XII, в то же время типичной реакцией на ноцицепцию является повышение активности факторов XIII и Виллебранда (фактора VIII, ФВ). В этих механизмах гиперкоагуляции большое значение придается адреналину и вазопрессину, содержание которых в крови при болевом раздражении увеличивается. Адреналин оказывает прямое действие на эндотелиальные клетки и вызывает усиление поступления фактора VIII (ФВ) в кровь, а вазопрессин действует опосредованно , через второй посредник. Определенную роль в гиперкоагуляции играет также уменьшение содержания в крови физиологических ингибиторов свертывания крови: антитромбина III и гепарина. На высоте болевого приступа, например, при остром инфаркте миокарда возникает гипергепаринемия, обусловленная дегрануляцией тканевых тучных клеток и базофилов крови вследствие гиперадреналинемии.

Боль у животных и человека сопровождается усилением выделения из сосудистой стенки активатора плазминогена, что приводит к усилению фибринолиза. К факторам, влияющим на выделение активатора плазминогена, относятся гистамин, брадикинин, каллидин, катехоламины, вазопрессин, содержание которых в крови и тканях при боли увеличивается.

Таким образом, при боли сдвиги в системе гемостаза характеризуются увеличением содержания прокоагулянтов в крови и повышением ее свертываемости, активизацией фибринолиза и внутрисосудистой активацией тром-

боцитов. Активация системы гемостаза при боли сформировалась в процессе эволюции как адаптивная реакция (остановка кровотечения), но во многих случаях она имеет патологическое значение. Гиперкоагуляция и внутрисосудистая агрегация тромбоцитов, наблюдающиеся при боли, могут привести к внутрисосудистому свертыванию крови, нарушениям микроциркуляции и т. д. Исходя из этого, оправдано сочетание болеутоляющих средств с препаратами, корригирующими отклонения в системе гемостаза при боли, и следует учитывать особенности действия анальгетиков на свертывание крови, фибринолиз, функциональную активность тромбоцитов.

Изменения дыхания. Умеренная, непродолжительная боль у человека, как правило, вызывает учащение дыхания, увеличение амплитуды, уменьшение парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе. Изменения газового состава крови при одышке, вызванной болью, неоднотипны, чаще возникает гипокапния при нормальном или слегка сниженном содержании кислорода в артериальной крови. У человека длительное гиперпноэ при боли может привести к гипокапнии и нарушению кислотно-основного состояния, а в случае длительного поверхностного дыхания развиваются гиперкапния и гипоксемия.

При острой сильной боли ритм дыхания становится неправильным, учащение дыхания сменяется урежением, вплоть до временной остановки. При травмах грудной клетки, невралгии межреберных нервов, плеврите, после оперативных вмешательств на органах грудной и брюшной полостей дыхательные экскурсии грудной клетки, диафрагмы, брюшной стенки сопровождаются болевыми ощущениями, что приводит к рефлекторному ограничиванию глубины дыхания («щадящее дыхание») и компенсаторному увеличению его частоты (тахигипопноэ). Боль в этих случаях является фактором торможения легочной вентиляции. Болевой синдром при спазме коронарных сосудов, почечной колике нередко сопровождается ограничением дыхания и его задержкой, в том числе и произвольными. При тяжелом ожоговом, травматическом шоке расстройства дыхания, проявляющиеся брадипноэ, уменьшением минутной вентиляции и жизненной емкости легких, связаны не только с болью, но и с циркуляторными нарушениями.

При боли угнетается как активность инспираторных нейронов дыхательного центра, так и их возбудимость к регулирующим влияниям. Существенная роль в изменениях дыхания при боли отводится эндогенным опиоидным пептидам, которые вызывают угнетение дыхания, оказывая прямое действие на дыхательный центр продолговатого мозга и супрабульбарные структуры. Показано наличие мю- и дельта-опиатных рецепторов на нейронах, связанных с генерацией дыхательного ритма. Лиганды мю-рецепторов уменьшают дыхательный объем, но не влияют на частоту дыхания, а дельта-рецепторов — уменьшают частоту дыхания, но значительно менее эффективны в отношении дыхательного объема. Помимо центрального действия, опиоидные пептиды влияют и непосредственно на различные структуры аппарата внешнего дыхания. Так, в частности, энкефалины тормозят рефлекторную бронхоконстрикцию, ингибируя освобождение ацетилхолина из постганглионарных парасимпатических нейронов.

Таким образом, изменения дыхания являются одним из характерных проявлений реакции организма на болевое раздражение. В некоторых случаях рефлекторные изменения дыхания при боли имеют приспособительное значение. Так, активация висцеральных афферентных нервов спланхнической

области рефлекторно ограничивает диафрагмальное и увеличивает грудное дыхание. Такие изменения паттерна дыхания наблюдаются при беременности, патологических ситуациях, связанных с раздражением брюшины, и т. п. При абдоминальных расстройствах это ведет к уменьшению подвижности пораженной части живота. При стимуляции грудных висцеральных спинальных афферентов уменьшается активность как диафрагмы, так и межреберных мышц, т. е. наблюдается относительная иммобилизация всех частей грудной клетки.

В клинике важно не только выяснить роль боли в изменении дыхания, оценить значение этих изменений для организма, но и учесть при проведении обезболивающих мероприятий возможное влияние болеутоляющих средств на дыхание. Это особенно актуально в связи с тем, что все современные болеутоляющие средства в той или иной степени угнетают дыхание, и этот эффект, в частности, является одним из неотъемлемых компонентов обезболивающего действия опиатных анальгетиков.

13.5. Психофизиологические механизмы боли

Функциональная сущность боли заключается не только в оценке качества внешнего воздействия, но и в эмоциональном переживании неприятного чувства, которое является одновременно стимулом к избеганию повреждающего воздействия. Боль в качестве эмоционального переживания представляется наиболее близкой к эмоции страха. Эмоция страха, вызываемая стимулами, представляющими физическую или психическую угрозу, ассоциируется с ответами типа избегания, побега, а биологический смысл ее сводится к избавлению от потенциально вредоносного воздействия. Боль — сигнал опасности чрезмерного воздействия, в связи с которым развивается ряд защитных реакций врожденного и приобретенного характера.

Реакция организма на боль является многокомпонентной и включает в себя разнообразные эмоциональные, моторные, вегетативные и гуморальные проявления. Формирование боли определяется у человека не только биологическими, но и социальными факторами. В структуре болевой реакции выделяют порог боли, порог непереносимой боли и интервал переносимости — диапазон между обоими порогами. Эмоционально-психическая настроенность человека отражается, в первую очередь, на переносимости (толерантности) боли. До известных пределов человек переносит боль, сопровождающуюся изменениями эмоционального состояния, гемодинамики, дыхания. Но при достижении определенного порога возникает ощущение непереносимой боли, развивается защитная болевая реакция, имеющая не только психическое и моторное выражение, но и максимальные вегетативно-гуморальные сдвиги. Естественно, что в полном объеме основные сенсорные проявления боли могут определяться только у людей, поскольку о восприятии боли можно судить лишь по словесному ответу, основанному на субъективных ощущениях. Болевой порог у конкретного человека, сходный с так называемой первичной болью, относительно стабилен. Что касается ощущения, сходного со вторичной болью, а особенно таких параметров, как переносимость боли, то они существенно изменяются психологическими

факторами. У человека ощущение боли и эмоциональная реакция на боль могут изменяться независимо друг от друга под влиянием внешних воздействий, фармакологических веществ и суггестивных факторов.

В комплексной структуре болевой реакции выделены три основных уровня. Первый, условно обозначенный как уровень восприятия боли, отражает восприятие сигнала с повреждающими свойствами. Второй характеризуется рядом соматических и вегетативных реакций, являющихся проявлением реагирования на переносимую боль. Третий уровень характеризуется резким усилением эмоционально-эффективных и вегетативных проявлений, свидетельствующих о непереносимой боли. Простейшие моторные акты типа защитных рефлексов замыкаются через сегментарные и стволовые структуры. Более сложные моторные защитные реакции и вокализация интегрируются преимущественно мезодиэнцефалическим уровнем. Высший, кортикальный, уровень определяет координированную, целесообразную, законченную реакцию на боль. Именно этот уровень интеграции боли связан с формированием субъективной психической реакции ощущения.

Восприятие боли субъективно, и разные люди отличаются по порогу болевого ощущения и по интервалу переносимости боли. Именно поэтому переносимость боли во многом зависит от психологической настроенности, от эмоционального состояния, от отношения человека к воздействию. При ситуациях, вызывающих ожидание боли (поступление больного в операционную, роженицы в родильное отделение, ожидание стоматологических манипуляций и пр.) интенсивность стимулов переоценивается и реакция на боль выражена значительно сильнее.

13.6. Хроническая боль

С точки зрения биологической и клинической, следует различать два основных варианта боли — *острую* «физиологическую» боль и *хроническую* «патологическую» боль. Термин *«физиологическая боль»* используется, как правило, для боли как проходящего ощущения, возникающего в ответ на ноцицептивные стимулы. Функционирование центрального и периферического сенсорного аппарата при этой боли укладывается в схему: стимул — ответ, что очень сходно со специфическими сенсорными модальностями — зрение, слух. Физиологическая боль играет, несомненно, адаптивную роль и является сигналом для избегания и (или) для защиты.

Хроническая боль у человека возникает, как правило, при воспалении, обширных повреждениях и патологических изменениях в органах и тканях или при повреждении центральной и (или) периферической нервой системы. Длительная боль возникает также при деструктивно-дистрофических повреждениях позвоночника (спондилогенная боль) и при болезненных уплотнениях мышц и фасций (миофасциальная, миогенная боль). Боль может возникнуть и при отсутствии стимулов (фантомная боль). В отличие от физиологической боли, при боли патологической происходит сенситизация рецепторов и периферических афферентов, в результате чего снижается болевой порог, увеличивается чувствительность к термическим и механическим стимулам, увеличивается выделение периферических алгогенных веществ — субстанции Р, лейкотриенов, простагландинов и т. д. Для хронической боли характерна также центральная сенситизация, что изменяет свойства ноцицептивного аффе-

рентного входа. При продолжительной активации ноцицептивных афферентов расширяются рецептивные поля нейронов, специфические «болевые» нейроны начинают отвечать на активацию низкопороговых афферентов, длительная активация ноцицептивных волокон уменьшает подпороговую зону и, как следствие, резко увеличивается афферентный вход.

Наиболее распространенным в клинике вариантом хронической боли является висцеральная боль, возникающая при заболеваниях и повреждениях внутренних органов, брюшины, плевры. Первичным звеном висцеральной боли являются ноцицепторы, которые можно разделить на два типа — специфические и неспецифические. Так, специфические ноцицепторы сердца связаны с С-афферентами и чувствительны к химическим субстанциям, выделяемым при инфаркте. В легких выявлены «юкста» — пульмоно-капиллярные рецепторы, которые ответственны за болевой синдром при отеке легких. Существуют также биллиарные механо-ноцицепторы, их разряд происходит только тогда, когда повышается давление в желчевыводящих путях. Неспецифические ноцицепторы локализованы, в основном, в кишечнике и других органах брюшной полости. Они отвечают увеличением импульсации на очень высокое давление, вызывающее боль, а также активируются брадикинином и ишемией кишки.

Имеются определенные особенности формирования висцеральной боли. Висцеральный афферентный вход в ЦНС осуществляется через небольшое количество симпатических волокон — в основном в составе чревного нерва, где идут афференты из органов брюшной полости — желудка, кишечника, желчных путей. Висцеральные афференты не имеют широкого разветвления в спинном мозге, они в основном локализуются на нейронах в I и V пластинах. Подавляющее большинство этих клеток отвечают на активацию висцеральных и соматических нервов, т. е. являются висцеросоматическими. Доказано наличие висцеросоматической конвергенции на клетках-источниках спиноталамического тракта. Восходящие проекции висцеросоматических нейронов прослежены в каудальном стволе, в среднем мозге, таламусе, гипоталамусе, часть этих волокон оканчивается в околоводопроводном веществе. В таламусе обнаружены клетки, отвечающие на ноцицептивное раздражение кожи и на раздражение кишечника. В сенсомоторной коре также выявлены клетки, отвечающие на раздражение чревного нерва.

Хроническая, особенно висцеральная, боль вызывает существенные изменения в психической сфере человека, оцениваемые психологами и психиатрами как своеобразное *«болевое поведение»*. Типичными проявлениями «болевого поведения» являются: жалобы на боль, ограничение активности и социальных контактов, безрезультатный прием большого количества фармакологических средств, формирование позы, «облегчающей» боль. В этих случаях наблюдаются также расстройства сна, раздражительность, нарушение аппетита, пониженная переносимость боли, психомоторное торможение, развиваются ипохондрия и депрессии, в том числе и маскированные.

Формирование «болевого поведения» может определяться взаимосвязью боли и эмоционального состояния страха, которые взаимно усиливают друг друга как у людей, так и у животных. У человека повторные болевые ощущения вызывают специфичные когнитивные процессы — размышления о причинах и исходе боли, которые приводят к формированию «болевого поведения». Предполагают, что за счет постоянного болевого раздражения форми-

руется корковая доминанта и негативные эмоциональные реакции на ожидаемую боль, которые снижают порог болевой чувствительности. Развитию «болевого поведения» способствуют психопатологические особенности личности: психическая неустойчивость, высокий уровень нейротизма, депрессивные состояния, истеричность.

Формированию «болевого поведения» способствуют стрессирующие конфликтные ситуации, изменения социального и семейного статуса и даже наличие в семье пациента родственников, страдающих хроническими болями. Больные, имеющие дисгармоничные семьи, отличаются большей выразительностью «болевого поведения» и более глубоким эмоциональным дистрессом. Выраженность «болевого поведения» и его формы зависят от глубины дистресса, среды общения. В свою очередь, боль может стимулировать развитие ранее не выявленной депрессии, причем на таком психопатологическом фоне «болевое поведение» развивается независимо от источника ноцицептивной импульсации. Усиление болевого поведения под влиянием среды может поддерживать боль в ситуации, когда перестает действовать фактор, вызвавший боль. В связи с этим, поведение пациента с хронической болью не обязательно соответствует реальной, субъективно испытываемой боли.

13.7. Принципы обезболивания

Вопросы обезболивания приобретают кардинальное значение в медицине в связи с расширением хирургических методов лечения и огромной важностью и актуальностью проблемы травматического шока. Эффективная борьба с болью должна включать комплекс медикаментозных и немедикаментозных мероприятий.

Немедикаментозное обезболивание. *Психотерапевтические методы.* Психотерапевтические методы значительно уменьшают и даже купируют такие не очень сильные формы болевого синдрома, как головные боли, поясничные боли, боли мышечного напряжения, мигрень и некоторые алгические ангиодистонии. В структуре психотерапевтического воздействия, помимо приемов разъяснения и убеждения, важное значение придается комплексному применению гипноза и аутогенной тренировке.

Хорошие результаты гипнотерапии отмечаются при остро возникающих психогенных болевых синдромах, а также при невротических расстройствах и ситуациях, в которых органические боли стойко фиксируются в качестве следовых нейродинамических изменений, т. е. острого периода заболевания, например, инфаркта миокарда, когда формируется болевой синдром психогенного характера. Внушение в гипнозе не гарантирует рецидивов. Не все больные в достаточной степени гипнабельны. Следует подчеркнуть, что применение гипноза недопустимо при болевых синдромах неясной этиологии.

Широкое распространение получил метод *аутогенной тренировки*, при котором больные вызывают у себя гипнозоподобное (но не гипнотическое) состояние, отличающееся от гипноза полным сохранением самоконтроля. Аутотренинг достаточно эффективен при нервно-психической напряженности, состояниях беспокойства и тревоги, головных и мышечных болях. Известно, что болевое ощущение ведет к эмоциональному и мышечному на-

пряжению, а последнее является закономерным соматическим компонентом отрицательных эмоций. В то же время, расслабление мышц служит выражением положительных эмоций, состояния общего покоя, уравновешенности. Ведущими механизмами аутотренинга являются усиление тормозных кортико-фугальных импульсов к гипоталамо-лимбико-ретикулярной системе, уменьшение активности афферентной проприоцептивной импульсации.

Акупунктурная анальгезия. В настоящее время термин «акупунктурная анальгезия» означает использование различного рода воздействий на точки акупунктуры для достижения обезболивания. Как правило, используется классическая корпоральная или аурикулярная иглорефлексотерапия и такие ее разновидности, как электропунктура, электроакупунктура, лазерная акупунктура. Доказана эффективность акупунктуры при болевых синдромах различного происхождения: алгический синдром травматической этиологии, сосудистого происхождения, при заболеваниях периферической нервной системы, при патологических процессах в висцеральных органах. Кроме того, акупунктура применяется как компонент анестезиологического пособия при операциях и в ближайшем послеоперационном периоде.

Болеутоляющий эффект акупунктуры формируется уже на сегментарном уровне за счет угнетения активности релейных нейронов, передающих ноцицептивную информацию. При акупунктуре угнетаются основные супрасегментарные структуры, участвующие в проведении и интеграции боли: ретикулярная формация, таламические ядра, хвостатое ядро, кора БП головного мозга и др. Существенным компонентом уменьшения боли при акупунктуре является возникающий при активации точек «запуск» естественных (эндогенных) антиноцицептивных структур мозга, в первую очередь, системы «центральное серое вещество — ядра шва». В результате у человека повышается болевой порог, увеличивается переносимость боли, уменьшаются ее эмоциональные проявления.

Участие опиатных механизмов в реализации акупунктурного обезболивания доказывается данными о корреляции между содержанием опиоидных пептидов в головном мозге, ликворе и плазме и акупунктурной анальгезией и ее устранением блокатором опиатных рецепторов — налоксоном. Важное значение придается также серотонинергической, дофаминергической и адренергической системам, роль которых в регуляции боли рассмотрена ранее.

Транскраниальная электроанальгезия. Под транскраниальной анальгезией понимают воздействие импульсным током со строго определенными параметрами на покровы черепа человека, которое вызывает состояние обезболивания или снижает интенсивность болевых ощущений. Термин «транскраниальная электроанальгезия» (ТЭА) используется для обозначения не только состояния анальгезии, но и самого воздействия. Для обозначения того же состояния или воздействия используются и такие термины, как «центральная электроанальгезия» или «трансцеребральная чрескожная электростимуляция».

Набор болевых синдромов, при лечении которых отмечена высокая эффективность ТЭА, весьма широк. Это касается, в первую очередь, болевых синдромов, сопровождающих неврологические заболевания. Определенная эффективность ТЭА отмечена при болях висцерального происхождения, например, у больных ишемической болезнью сердца с болевым синдромом

умеренной интенсивности. Наибольшая эффективность ТЭА отмечается, как правило, в тех случаях, когда болевая афферентация имеет относительно равномерный уровень. Поэтому ТЭА менее эффективна при почечной колике, родах, кратковременных болезненных манипуляциях, например, при лечении зубов. ТЭА малоэффективна и в тех случаях, когда происхождение болей имеет центральный характер: таламические, некоторые виды фантомо-болевых синдромов, тригемининты с многолетним анамнезом.

При ТЭА, наряду с активацией структур антиноцицептивной системы (дорсо-медиального ядра гипоталамуса, околоводопроводного серого вещества, ядер шва), угнетается активность нейронов тех структур, которые проводят болевую импульсацию (релейные ядра продолговатого мозга и таламуса, соматосенсорная кора). Об активации опиатных механизмов антиноцицептивной системы свидетельствует налоксоночувствительность ТЭА, а также увеличение на фоне ТЭА концентрации бета-эндорфина в плазме крови и ликворе человека. Важно подчеркнуть, что, несмотря на опиоидный характер ТЭА, явлений пристрастия и привыкания к этой процедуре не возникает, хотя некоторые пациенты отмечают улучшение настроения, успокоение.

Медикаментозное обезболивание. Разнообразие существующих методов немедикаментозного обезболивания в определенной мере отражает ограниченную эффективность каждого из них. Так, психотерапевтические методы эффективны только при заметном преобладании у человека психоэмоциональных компонентов боли и требуют комплексного применения гипноза и аутогенной тренировки. Чрезкожная стимуляция нервов и ТЭА позволяют добиться обезболивания не всегда и на неопределенное время. Акупунктура и ее разновидности также дают временный эффект. Поэтому существенное место в лечении болевых синдромов занимают фармакологические средства.

Местноанестезирующие средства. К ним относятся вещества, избирательно блокирующие и возбудимость рецепторов, и проведение импульсов в нервных стволах. Наибольшее значение в клинической практике имеют дикаин, анестезин, пиромекаин, новокаин, тримекаин, лидокаин, бупивакаин (маркаин). В зависимости от способа и целей применения местных анестетиков, различают следующие основные виды местного обезболивания: поверхностная или терминальная анестезия, при которой после нанесения на ткани анестетика происходит потеря болевой чувствительности вследствие блокирования окончаний чувствительных нервов и (или) рецепторов. При проводниковой, регионарной, анестезии препарат вводят по ходу нервных стволов, в результате чего блокируется проведение возбуждения по ним и утрачивается болевая чувствительность тканей, которые иннервируются этими нервами. Разновидностями проводниковой анестезии являются спинальная анестезия, при которой анестетик вводят субарахноидально и эпидуральная (перидуральная) анестезия — анестетик вводят в пространство над твердой оболочкой спинного мозга. При этих вариантах анестезии анестетик воздействует на передние и задние корешки спинного мозга. Инфильтрационная анестезия достигается последовательным «пропитыванием» (инфильтрацией) кожи и глубже расположенных тканей. При этом анестетик блокирует и нервные волокна, и их окончания, а также интерорецепторы.

Анестетики обладают хорошей липоидотропностью и взаимодействуют с мембраной нервных окончаний, в результате чего происходит повышение напряжения мембраны, коагуляция водно-дисперсной структуры фосфолипидов, блокирование их полярных групп и изменение конформационных свойств протеиновой части мембраны. Анестетики блокируют внутренние устья натриевых каналов, что приводит к уменьшению входящего натриевого тока и стабилизации мембраны, которая препятствует прохождению волны возбуждения по нерву.

Для каждого вида местной анестезии есть препараты выбора и показания к их применению. Поверхностная анестезия широко используется в офтальмологии, отоларингологии, урологии, при болевых синдромах, сопровождающих язвенную болезнь, ожоги, поверхностные травмы. Проводниковая анестезия наиболее часто применяется в так называемой «малой», амбулаторной хирургии, в стоматологии, а также для лечения невралгий, невритов и т. д. Инфильтрационная анестезия широко используется в общехирургической практике. При операциях на нижних конечностях, органах малого таза, брюшной полости все чаще применяется эпидуральный и субарахноидальный варианты анестезии, которые рассматриваются как перспективный метод анестезиологического пособия.

Общеанестезирующие средства (средства для наркоза). Эта группа включает большое количество средств различного химического строения, которые при введении в организм ингаляционно (эфир, фторотан, метоксифлюран, закись азота и др.) или парентерально (гексенал, оксибурат натрия, пропанидид, кетамин и др.) вызывают обратимую утрату сознания, подавление чувствительности, в первую очередь болевой, снижение мышечного тонуса и рефлекторных ответов при сохранении жизненно важных функций организма. Общие анестетики не взаимодействуют с какими-либо специфическими рецепторами. Всех их объединяет общее свойство — высокая липоидотропность. Активность веществ тем выше, чем больше объем их молекулы и их липоидотропность. Происходит неспецифическое физико-химическое связывание анестетика с мембранами нейронов в результате их взаимодействия с липидами и (или) белками и, возможно, с молекулами воды. Общие анестетики угнетают синаптическую межнейронную передачу возбуждения в ЦНС, вследствие чего угнетается нейрональная активность, в первую очередь, нейронов, связанных с ноцицептивной афферентацией в спинном мозге, в промежуточном мозге, в таламусе. Полинейронные системы мозга, особенно восходящая ретикулярная активирующая система мозга, наиболее чувствительны к угнетающему действию анестетиков.

В основе нейронального механизма действия общих анестетиков лежит их угнетающее влияние на постсинаптическую электровозбудимую мембрану нейронов. Они, нарушая проницаемость ионных, преимущественно, натриевых каналов, уменьшают входящий ток, следствием чего является уменьшение возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП) и нарушение генерации потенциала действия в нейронах, особенно во вставочных нейронах, отличающихся небольшими значениями ВПСП и низким гарантийным фактором синаптического проведения возбуждения. Общие анестетики могут вызывать гиперполяризационные сдвиги в постсинаптической мембране за счет изменения проницаемости для ионов калия и хлора. Для оксибутирата натрия и гексенала характерно пресинаптическое действие,

заключающееся в стабилизации пресинаптической мембраны и снижении высвобождения возбуждающих нейромедиаторов.

Основным показанием для применения общеанестезирующих средств является хирургический наркоз. В ряде случаев используется анальгетическая активность некоторых общих анестетиков (например, кетамина, закиси азота), и они применяются не для наркоза, а для купирования тяжелых болевых синдромов, особенно при угрозе развития «болевого» шока, при остром инфаркте миокарда, массивных травматических поражениях, почечной колике. Общие анестетики могут применяться для снятия болевого синдрома при невралгии тройничного нерва, для обезболивания родов, при некоторых болезненных диагностических манипуляциях. Следует подчеркнуть, что, несмотря на выключение сознания, на фоне наркоза не в полном объеме устраняется ноцицептивная афферентация и вызываемые ею микроциркуляторные и метаболические нарушения, что является причиной осложнения наркоза.

Анальгезирующие (болеутоляющие) средства. Эти препараты обладают при резорбтивном действии специфическим болеутоляющим эффектом, возникающим в результате избирательного угнетения центральных механизмов боли, не сопровождающимся выключением сознания и других видов (тактильной, температурной) чувствительности. При повторном применении они вызывают психическую и физическую зависимость (наркоманию). Раньше анальгетики подразделялись на *наркотические* и *ненаркотические*. В последние 5–7 лет более обосновано деление анальгетиков на средства *опиатного* и *неопиатного* действия. К опиатным (наркотическим) анальгетикам относятся все препараты, болеутоляющий эффект которых обусловлен взаимодействием с опиатными рецепторами ЦНС и изменением опиоидергических механизмов боли. Основным представителем группы опиатных анальгетиков является морфин, кроме него применяются промедол, фентанил, трамадол, пентазоцин, буторфанол, налбуфин, бупренорфин и другие.

При взаимодействии анальгетиков с опиатными рецепторами происходит гиперполяризация мембраны, обусловленная снижением входа Ca^{++} в клетку и увеличением мембранной проницаемости для K^+. Поскольку кальций-зависимая калиевая проницаемость определяется внутриклеточным содержанием цАМФ, очевидно, что препараты снижают уровень цАМФ, а также ГТФ, и взаимодействие последнего с гуанин-нуклеотид-связывающими белками, которые активируют аденилатциклазу.

Морфин взаимодействует с мю-, каппа- и дельта-опиатными рецепторами, и под его влиянием у человека происходит увеличение болевого порога, возрастает период переносимости боли, ослабляются ее эмоциональные проявления и негативное психологическое состояние (страдание, дискомфорт), вызванные болью. Анальгетический эффект развивается на фоне сохраненного сознания, адекватного реагирования и неизмененного мышления. Морфин обладает и явным психотропным действием, существенно уменьшая субъективную оценку боли и отношение к ней. Поэтому он наиболее эффективен в случаях, когда повышена эмоциональная реактивность на боль и ярко выражен компонент страха боли. Продолжительная, плохо локализуемая, тупая (протопатическая) боль, особенно висцерального генеза, сопровождающаяся психическим дискомфортом, более эффективно и в мень-

ших дозах подавляется морфином, чем резкая, хорошо локализуемая (эпикритическая) боль соматического происхождения.

Опиаты и опиоиды угнетают передачу ноцицептивных сигналов и восходящего болевого потока уже на уровне спинного мозга. Морфин избирательно угнетает вставочные нейроны заднего рога спинного мозга, связанные с болевой афферентацией, ослабляет ответы этих нейронов на повреждающие стимулы. Наряду с угнетением «ноцицептивных» нейронов, морфин изменяет активность системы контроля афферентного входа. Он повышает активность клеток желатинозной субстанции, вследствие чего усиливается пресинаптическое торможение ноцицептивных афферентных волокон и угнетается передача болевой информации на конвергентные нейроны заднего рога спинного мозга. Аналогичным образом морфин подавляет фоновую активность и ответы специфических и конвергентных нейронов продолговатого и среднего мозга. Особенно сильно морфин влияет на нейроны околоводопроводного серого вещества среднего мозга и ассоциативных ядер таламуса.

Морфин не нарушает передачу нервных импульсов в специфических (лемнисковых) проводящих системах, поэтому он мало изменяет тактильную, температурную и другие виды чувствительности. В то же время морфин угнетает проведение нервных импульсов в спиноталамическом и диффузных спино-таламо-кортикальных восходящих трактах. Психотропное действие морфина связано с усилением высвобождения энкефалинов и эндорфинов в лимбическом мозге и (или) с синергическим взаимодействием морфина и эндогенных опиоидных пептидов на опиатных рецепторах нейронов в этих структурах. Считается, что опиатные анальгетики активируют (запускают) антиноцицептивные системы, и в результате нисходящего торможения снижается активность «болевых» и конвергентных нейронов заднего рога спинного мозга, и уменьшается интенсивность восходящего ноцицептивного потока.

Опиатные анальгетики широко применяются для обезболивания при травмах (ранения, ожоги, шоковые состояния при ограниченных и массовых катастрофах, операционные вмешательства) и при заболеваниях, сопровождающихся выраженным болевым синдромом (инфаркт миокарда, приступы почечной и желчной колики, острый панкреатит, злокачественные новообразования), а также для устранения послеоперационных болей, обезболивания родов, при фантомных болевых синдромах и болезненных диагностических манипуляциях.

Для опиатных анальгетиков характерен ряд серьезных побочных эффектов, таких, как угнетение дыхания, спазмы гладкомышечных органов, расстройства кровообращения, тошнота и рвота. У всех опиатных анальгетиков выражено главное негативное свойство — способность вызывать наркоманию. Наркоманией обозначается болезненное состояние, вызванное потреблением фармакологических средств и приводящее к повторному их применению в немедицинских целях или злоупотреблению. В процессе повторного воздействия опиатов формируется состояние зависимости, которая может носить характер психической или физической. Развитие зависимости сочетается с быстрым привыканием (толерантностью) к действию морфиноподобных веществ, поэтому при выборе и назначении анальгетиков следует всегда принимать во внимание степень риска развития этой зависимости.

Негативные эффекты опиатов и опиоидов предопределены механизмами их действия. Поэтому большой интерес представляют такие препараты с центральным адренопозитивным действием, как клофелин и его структурные аналоги. Клофелин обладает выраженным анальгетическим эффектом и в диапазоне анальгетических доз не вызывает побочных эффектов опиатных анальгетиков, не уступает морфину по силе, скорости и длительности болеутоляющего действия при разных способах введения и, в отличие от морфина, не нарушает дыхание. Болеутоляющее действие клофелина не связано с опиодергическими механизмами и реализуется преимущественно через α-адренорецепторы мозга.

С целью обезболивания клофелин используется у больных с острым инфарктом миокарда при болях высокой интенсивности, а также при травмах, при стенокардических болях и для обезболивания родов. Клофелин используется и как средство анестезиологического пособия, и для обезболивания в послеоперационном периоде.

Среди неопиатных болеутоляющих средств существуют препараты, обладающие свойствами агонистов ГАМК-рецепторов или активирующие процессы ГАМК-ергической передачи нервных импульсов за счет угнетения ферментов деградации ГАМК. Такие ГАМК-позитивные средства, как баклофен, фенибут применяются при болевых синдромах умеренной выраженности (миалгии, невралгии, артриты) и усиливают эффект немедикаментозных методов обезболивания (электроакупунктуры, транскраниальной электростимуляции).

Лечение боли через серотонинергические механизмы ее регуляции пока не имеют большого клинического значения, за исключением применения серотонинергических средств (например, метизергид) при мигрени. Это связано с отсутствием четких представлений о рецепторных основах серотонинергического контроля ноцицепции и отсутствием лекарственных препаратов, селективно воздействующих на определенные типы рецепторов серотонина.

Для лечения хронических болевых синдромов в онкологии и неврологии применяют антидепрессанты, которые эффективны, особенно в сочетании с наркотическими анальгетиками, при болях различного генеза — длительных тяжелых невралгиях тройничного нерва, сильной мигрени, «центральном таламическом болевом синдроме», в послеоперационном периоде. Сочетание антидепрессантов с опиатами позволяет не только уменьшить дозы последних, что весьма важно при лечении хронических болей, но и усилить их болеутоляющее действие, особенно при развитии толерантности к анальгетическому эффекту опиатов.

Для обезболивания применяют и так называемые ненаркотические анальгетики, к которым относятся препараты: аспирин, анальгин, парацетамол и многие другие. Анальгетический эффект препаратов этой группы особенно сильно выражен при воспалении и, по-сути, сопряжен с механизмом их противовоспалительного действия. Поэтому их чаще называют *нестероидные противовоспалительные средства*. При воспалении происходит высвобождение и взаимодействие простагландинов и других «медиаторов воспаления» в тканях. Простагландины вызывают гипералгезию, и на этом фоне болевая реакция на брадикинин, гистамин и другие «медиаторы воспаления» с алгогенными свойствами значительно усиливается. Ненаркотические

анальгетики угнетают фермент циклооксигеназу, вследствие чего нарушается синтез простагландинов и повышается порог чувствительности к болевым стимулам. Уменьшение боли обусловлено также и чисто механическими факторами. Уменьшение отека, инфильтрации тканей снижает давление на болевые рецепторы и способствует ослаблению болевых ощущений. В болеутоляющем эффекте ненаркотических анальгетиков некоторое значение имеет их центральное действие, заключающееся в нарушении проведения болевых импульсов в спинном мозге, в стволе мозга и таламусе. При этом они не влияют на психический компонент боли и ее оценку.

Ненаркотические анальгетики широко применяются для устранения несильных болей различного генеза: при «малом» травматизме (ушибы, растяжения, трещины костей и т. п.); для лечения головных болей простудного характера. Они эффективны при невралгиях, миозитах простудной и травматической природы, при острых болевых синдромах, обусловленных спазмом моче- и желчевыводящих путей, при зубной боли. Применяются ненаркотические анальгетики и при послеоперационных болях, самостоятельно или в комбинации с уменьшенными дозами опиатных анальгетиков.

Как следует из вышеизложенного, существуют разнообразные методы обезболивания, позволяющие воздействовать на многие звенья системы рецепции, передачи, модуляции и управления болью. Адекватная анальгезия может быть достигнута при рациональном сочетании немедикаментозных и медикаментозных методов обезболивания. В свою очередь, для обоснования таких рациональных сочетаний врачу необходимо знание всего многообразия физиологических и патофизиологических механизмов боли и ее регуляции.

Глава 14. Компенсация нарушенных физиологических функций методами традиционной медицины*

Практически полезные приемы медицинской помощи, передаваемые из поколения в поколение, чуждые религиозной мистики или ею объясняемые, составляют в наше время содержание народной медицины и обозначаются как *традиционная медицина*. К числу этих приемов относятся:

иглоукалывание, прижигание, другие воздействия на биологически активные точки (многоигольчатая, пальцевая акупрессура, электропунктура, лазеропунктура, вибротерапия и т. п.);

массаж (ручной, аппаратный) с его вариантами (классический, спортивный, гигиенический, точечный, сегментарный, восточный и др.), различные приемы *мануальной терапии* (мобилизации, манипуляции на суставах, миофасциальное расслабление, постизометрическая релаксация мышц, мышечно-энергетические техники, кранио-сакральные техники, кинезиотерапевтические приемы), *бальнеотерапия, физиотерапия* и др.

К традиционной медицине можно отнести экстрасенсорные воздействия и некоторые методы диагностики — иридодиагностику, дактилоскопию и т. п.

В широком понимании традиционная медицина аккумулировала огромный народный опыт лечения различных болезней нелекарственными методами, средствами растительного и животного происхождения, опыт, в котором отражены и эмпирические знания, и сопутствующие им религиозные концепции. В связи с критическим накоплением неблагоприятно действующих на организм человека экологических и других (включая лекарственные) факторов современной цивилизации, различные приемы традиционной медицины активно исследуются и широко применяются для компенсации нарушенных физиологических функций организма.

Влияние на организм человека каждого из упомянутых способов воздействия доказано медицинской практикой. В то же время механизмы таких влияний, находя принципиальное объяснение с позиций физиологии и биохимии, изучены еще недостаточно. Специалисты по акупунктуре, мануальной терапии и другим лечебным приемам руководствуются в своей деятельности (например, при составлении «рецептов» по подбору биологически активных точек) не только знаниями, которыми владеет современная медицинская наука, но и традиционными понятиями о механизмах воздействия

* Глава написана членом-корреспондентом РАМН А. А. Скоромцом и профессор В. А. Сорокоумовым.

этих приемов. Только сопоставление современных и традиционных, складывающихся в течение столетий взглядов позволяет получить представление об имеющихся сведениях в области народной медицины и рассмотреть возможность влияния тех или иных ее приемов на внутрисистемные и межсистемные компенсации нарушенных функций.

Иглоукалывание (синонимы: акупунктура, иглотерапия, чжень-терапия) — метод, заключающийся в воздеиствии на функции организма с лечебной целью различных по силе, характеру и продолжительности механических раздражений, наносимых в определенные точки (точечные зоны) поверхности тела. Иглоукалывание является одним из ценных наследий народной медицины Востока. Уже в глубокой древности (более 5 тысяч лет т. н.) было отмечено, что ранения и уколы в определенные точки тела не только облегчают течение ряда заболеваний, но порой даже полностью их излечивают. Одна из наиболее популярных в иглоукалывании и прижигании точка цзу-сан-ли, расположенная книзу от наружного края коленной чашечки, в Китае известна под названием «точки долголетия», в Японии — «точки от ста болезней». И в настоящее время для поднятия тонуса организма «точку долголетия» массируют, прижигают (цзю-терапия , пунктируют больные и многие здоровые люди в Японии и других странах Востока.

Пока что нет однозначного ответа на вопрос о том, как возник метод иглоукалывания. Предполагают, что он был обнаружен случайно, в процессе ритуальных татуировок, когда было замечено, что уколы в определенные точки тела способствовали исчезновению некоторых болей или излечению заболеваний. Естественно, после этого потребовались сотни лет, чтобы сформировались приемы акупунктуры, сочетания точек в различных рецептах, определились функциональные значения отдельных точек воздействия.

В Европе первые сведения о лечебном применении акупунктуры стали появляться в XIII веке. В 1671 г. в Гренобле была опубликована книга «Тайны китайской медицины» (R. P. Harvien). В России метод иглотерапии впервые был применен в 1828 году профессором Петербургской Медикохирургической академии П. Чаруковским, который отметил его положительное терапевтическое значение при ревматизме и люмбоишиалгии. С 1957 г. этот метод в нашей стране получил официальное признание и было начато изучение механизмов чжень-цзютерапии с позиций современной медицины.

Чжень-цзютерапия, являясь важнейшим направлением древневосточной медицины, была составной частью восточной философии как всеобъемлющей науки. Очевидно, что традиционная восточная медицина архаична как по своим теоретическим положениям, так и по многим практическим выводам. Однако эти теория и практика сохраняют определенное значение и в наше время, поэтому современное обсуждение иглотерапии следует начинать с анализа исторически сложившихся аспектов этого метода.

14.1. Концепции древней восточной медицины. Краткий очерк

Концепция ИНЬ-ЯН. Мировоззренческую основу древней китайской медицины составляло учение о двух противоположных началах ИНЬ и ЯН. Первоначально иероглифы, используемые для их написания, обозначали явления повседневной жизни: ИНЬ — означало затемненную сторону пред-

мета, ЯН — освещенную. Позже ИНЬ и ЯН стали рассматривать как «силы» или «энергии», или как материальные взаимодополняющие явления (стороны) предметного мира. В связи с этим любое явление, любое существо и каждое из его состояний можно отнести к двум противоположным формам — ИНЬ или ЯН. Так, к группе ЯН относятся такие понятия, как движение, явно выраженный, активный, верхний, самец, быстрый, повышенная функция и т. д., к группе ИНЬ — покой, слабый, скрытый, пассивный, нижний, самка, медленный, пониженная функция и т. д.

Согласно древним концепциям, ИНЬ и ЯН, хотя и являются противоположными началами, их противоположность непостоянна. Они не рассматриваются как бы застывшими во времени. ИНЬ и ЯН имеют свои процессы развития, то есть каждый развивается «внутри себя», и, что особенно важно, они имеют взаимные переходы. Процветание ИНЬ рождает ЯН, процветание ЯН рождает ИНЬ, и таким образом возникает взаимообусловливающая связь. Взаимообусловливающие и взаимопроникающие связи «создают» полную гармонию природы, а следовательно, и жизни (рис. 14.1).

Рис. 14.1. Схематическое изображение взаимоотношений ИНЬ и ЯН стало графическим символом акупунктуры.

В качестве практического результата в древней восточной медицине возникла терапевтическая система ИНЬ-ЯН. Наблюдая за больным человеком и памятуя о том, что человек есть неразрывная частица Вселенной, врачи пришли к заключению, что болезнь есть результат нарушения равновесия ИНЬ-ЯН в организме вследствие воздействия внешних или внутренних факторов развития. Теория ИНЬ-ЯН заняла центральное место в древневосточной медицине.

В основе уравновешивания ИНЬ-ЯН лежат нормальные физиологические функции организма. Нарушение этого равновесия ведет к патологии, которая, независимо от сущности и сложности, представляет собой либо ослабление, либо преобладание ИНЬ или ЯН.

Исходя из этого, все клинические симптомы разделены на две группы — ИНЬские и ЯНские синдромы.

Группа ЯНского синдрома: высокая температура тела, гиперемия лица, языка, беспокойное состояние с эйфорией, громкий голос, жажда, моча темного цвета, запор, частый и поверхностный пульс и т. д.

Группа ИНЬского синдрома: озноб, больной предпочитает тепло и укутывание, его лицо и язык бледны, состояние спокойствия, голос глухой, жажды нет, моча малоконцентрированная, стул жидкий, пульс редкий, глубокий, контакт с больным затруднен и т. д.

ЯНский и ИНЬский синдромы являлись основными критериями для анализа клинической картины. Кроме этого, существовали синдромы: «наружный» и «внутренний», «похолодание» и «лихорадка», «пустой» и «полный». Эти синдромы в совокупности с ЯНским и ИНЬским составляют восемь основных синдромов в патологии, которые являются составной частью системы ИНЬ-ЯН (таблицы 14.1, 14.2, 14.3).

Таблица 14.1

Признаки синдромов ИНЬ и ЯН при диагностическом осмотре.

Синдром ЯН	Синдром ИНЬ
Настроение бодрое	Настроение пониженное
Конституция гиперстенического типа (эти больные чаще страдают синдромом нарушения мозгового кровообращения — кровоизлияние, тромбоз)	Конституция астенического типа (эти больные чаще подвержены синдрому: кашель, мокрота с кровью, интермиттирующая лихорадка, потливость, сердцебиение, ломящие боли в пояснице, слабость в ногах, поллюции, выделение белей и т. п.)
Лицо гиперемированное и блестящее	Лицо бледное с землистым оттенком
Блестящие глаза	Запавшие, тусклые глаза
Поражение кожи с припухлостью и покраснением	Поражение кожи без изменения цвета и отсутствие припухлости
Покраснение, опухание губ	Цианоз губ
На языке густой желтый налет	На языке налет белый
Язык яркий	Язык бледный
Судороги	Ограничение движений в конечностях

Таблица 14.2

Признаки синдромов ИНЬ и ЯН при аускультации.

Синдром ЯН	Синдром ИНЬ
Голос грубый, громкий	Голос глухой, слабый
Речь активная, многословная	Речь заторможена
Дыхание шумное, глубокое, редкое	Дыхание тихое, поверхностное, учащенное
Звонкий кашель	Хриплый кашель

Таблица 14.3

Признаки синдромов ИНЬ и ЯН при опросе.

Синдром ЯН	Синдром ИНЬ
Высокая температура тела	Непереносимость холода
Потливость после нагрузок	Потливость на фоне общей слабости
Потливость днем	Потливость ночью
Моча темного цвета	Моча светлого цвета
Запор	Жидкий стул
Повышенный аппетит	Отсутствие аппетита
Привычка к холодной пище, а также горечь во рту	Привычка к теплой или горячей пище, употребление соленой пищи
Головная боль с температурой и ознобом, с головокружением	Головная боль постоянного характера
Периодические боли в теле возникающие внезапно, сильные, разлитого характера	Постоянные боли в теле ноющего характера
Распирающие боли в животе после приема пищи	Боли в животе, уменьшающиеся после приема пищи
Горячие на ощупь конечности	Похолодание конечностей

Для установления синдрома заболевания наиболее популярным был метод исследования пульса лучевой артерии. Каждой точке пульса соответствует определенный орган (таблица 14.4).

Таблица 14.4

Взаимоотношение органов и точек пульса.

Точка пульса	Левое запястье	Правое запястье
ЦУНЬ	Сердце, тонкая кишка	Легкие, толстая кишка
ГУАНЬ	Печень, желчный пузырь	Селезенка, желудок
ЧИ	Почки, мочевой пузырь	Перикард, три части туловища (верхняя, средняя и нижняя)

Соотношение ИНЬ-ЯН в организме. Согласно теории ИНЬ-ЯН, причиной заболевания служит нарушение равновесия между ИНЬ и ЯН, поэтому целью лечения является урегулирование соотношения между ними. Так, при «полном» синдроме применяется метод «рассеивания» в виде сильного раздражения. При «пустом» синдроме, наоборот, применяется метод «прибавления» в виде слабого раздражения. При синдромах, распространяющихся вверх, применяется сильное раздражение, а при синдромах, распространяющихся вниз — слабое. Если страдает левая сторона, то воздействуют на правую сторону, и наоборот.

Одно из основных положений концепции ИНЬ-ЯН заключается в том, что ИНЬ и ЯН находятся в состоянии противоборства и ограничивают друг

друга. В соответст
рона тела соответс
без левой нет пра
организме и в при
из сторон создает
взаимосвязь ИНЬ
нем» и раскрывае
друга производны
Теория У-СИН.
рия «пяти элемент
положности» ИНЬ
крайнее ЯН, и «пе
осень, запад; пере
ли внимание на вз
ческом организме
бодрствование-со
внутри суточного
ночь, ночь — утро
Каждый из так
ний: 1) рождение
максимальная акт
док, что соответст
соответствует ноч
ются и в простран
дению, юг — мак
чер), север — мин
В дальнейшем
или этапов, были
символ рождения,
металл — символ
Эти четыре си
цикла. К этим си
рый, по воззрени
ских изменений в
ческие явления х
Согласно учени
рамки ИНЬ или
может быть объяс
либо разрушения
Концепция ЧЖ.
мания уделяли ан
существенное мес
ным звеном котор
рией, все органы
К категории Ч.
ки, печень. Счит
хранить и конце
как бы «казны»,
называют ИНЬск

друга. В соответствии с традиционным древним представлением, левая сторона тела соответствует ЯН, а правая ИНЬ («без правой стороны нет левой, без левой нет правой»). Все многочисленные соотношения в человеческом организме и в природе основаны на отношениях между ИНЬ и ЯН. Каждая из сторон создает важнейшее условие существования другой стороны. Эта взаимосвязь ИНЬ и ЯН обозначается в китайском языке «взаимным корнем» и раскрывает представление о том, что ИНЬ и ЯН служат друг для друга производным началом.

Теория У-СИН. В неразрывной связи с учением ИНЬ-ЯН находится теория «пяти элементов» — У-СИН. Были выделены понятия «крайней противоположности» ИНЬ и ЯН: ночь, зима, север — крайнее ИНЬ; день, лето, юг — крайнее ЯН, и «переходной противоположности»: переходное ИНЬ — утро, осень, запад; переходное ЯН — вечер, весна, восток. Древние ученые обратили внимание на взаимосвязанные циклические явления в природе и в человеческом организме: ночь-день, утро-вечер, зима-лето, холод-тепло, а также бодрствование-сон, вдох-выдох, систола-диастола и т. д. Например, связи внутри суточного цикла выглядят так: день «рождает» вечер, вечер «рождает» ночь, ночь — утро, утро сменяется днем и опять день «рождает» вечер и т. д.

Каждый из таких циклов состоит из четырех последовательных состояний: 1) рождение (возрастание), что соответствует утру, весне и т. д., 2) максимальная активность, что соответствует полудню, лету и т. д., 3) упадок, что соответствует вечеру, осени и т. д., 4) минимальная активность, что соответствует ночи, зиме и т. д. Эти последовательные состояния отображаются и в пространстве. Так, восток (восход солнца, утро) соответствует рождению, юг — максимальной активности, запад — упадку (заход солнца, вечер), север — минимальной активности.

В дальнейшем циклы, состоящие из четырех последовательных состояний, или этапов, были обобщены и каждый из них получил свой символ: *дерево* — символ рождения, возрастания; *огонь* — символ максимальной активности; *металл* — символ упадка; *вода* — символ минимальной активности.

Эти четыре символа были названы элементами основных этапов каждого цикла. К этим символам, или элементам, был добавлен еще пятый, который, по воззрениям древних ученых, служит центром и осью для циклических изменений во всем мироздании. Этот элемент — земля, ибо все циклические явления характерны для земли и происходят на земле (рис. 15.2).

Согласно учению ИНЬ-ЯН, характер и локализация болезни не выходят за рамки ИНЬ или ЯН. Однако динамика ее развития (т. е. течение болезни) может быть объяснена с точки зрения либо созидания (созидающие связи), либо разрушения (деструктивные связи) цикла пяти элементов теории У-СИН.

Концепция ЧЖАН-ФУ. В традиционной восточной медицине больше внимания уделяли анализу функций органов, чем вопросам анатомии. Поэтому существенное место в ней занимает *теория органических функций*, центральным звеном которой является учение ЧЖАН-ФУ. В соответствии с этой теорией, все органы подразделяют на три категории: ЧЖАН, ФУ и добавочные.

К категории ЧЖАН относят: легкие, селезенку, сердце и перикард, почки, печень. Считается, что их назначение — «очищать», перераспределять, хранить и концентрировать «энергию». Эти органы выполняют функцию как бы «казны», «сокровищницы». Согласно древневосточному учению, их называют ИНЬскими органами.

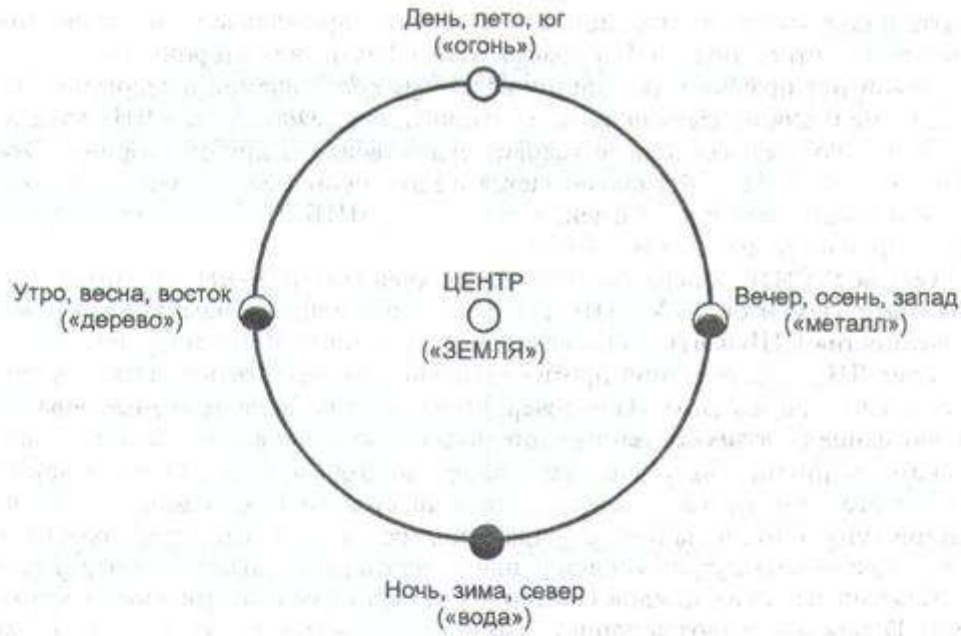


Рис. 14.2. Символические изображения основных этапов природных циклов и пространства в виде элементов.

К категории ФУ относят желудок, толстую кишку, тонкую кишку, мочевой пузырь, желчный пузырь и три части туловища — верхнюю, среднюю и нижнюю (верхняя часть находится выше диафрагмы, средняя часть — ниже диафрагмы до пупка, а нижняя часть — ниже пупка). Все эти органы полые. Они обладают функцией пищеварения, всасывания и выделения, выполняют функцию «мастерской». Древняя медицина называет их ЯНскими органами.

К категории добавочных органов относят головной и спинной мозг, кости, костный мозг, мышцы и матку. Добавочными они названы потому, что неоднородны по строению, а их функциональное состояние в интерпретации восточной медицины не изменяется так часто, как у органов категорий ЧЖАН и ФУ. Древняя медицина считала, что заболевания органов категории ФУ проявляются в более легкой форме и легче поддаются лечению, а заболевания органов категории ЧЖАН проявляются в тяжелой форме и с трудом поддаются лечению.

Учение об энергии ЧИ и концепция ЦЗИН-ЛО. Древневосточной философии присуще представление о движущей силе Вселенной: в древнекитайской культуре это ЧИ — *жизненная энергия*. Такая жизненная энергия существует как в макрокосмосе, так и в микрокосмосе — человеке. Существует внешняя ЧИ — в природе и внутренняя ЧИ — в человеке.

Традиционная восточная медицина исходила из того, что организм целостен и центром органически целого являются «главные органы», которые связаны с другими частями тела и с кожей. Эта система связи проявляется в обмене «энергии» между внутренними органами и кожей, языком, глазами, ушами, носом, т. е. с «внешними органами». Поэтому при возникновении болезненного процесса внутренние органы рассматриваются как «причина болезни», а кожа

и поверхностно ра
что является функ
Необходимым
цины о закономер
является *концепци*
занная с теориями
Первоначально
можно обнаружит
лучившие назван
что проколы кожи
открывают отверс
ганизма больного
При изучении
положить, что вна
было замечено, чт
локальные и отдал
туловище, их назы
ногах ниже колен
точки. Очевидно,
к развитию понят
ное расстройство
ствующих точек и
туры можно соеди
Каждый орган
меридиан, которы
верхностью кожи
Меридианы —
Выделяют: 12 осн
парных (несочета
тов) и 8 экстраорд
что питательная Ч
родительская) ЧИ
сухожильно-мыше
ридианах, а также
общей ЧИ, котор
мальной жизнеде
По древневост
функции: управля
монию ИНЬ и ЯН
служит для перед
даря чему внутрен
ветствии с этими
ход и наружный
«внутренние связи
деляет симптомат
ход меридиана оп
ководящего синд
так и для терапев
Показания для и

и поверхностно расположенные органы — как арена внешней симптоматики, что является функциональной основой образования «жизненной» точки.

Необходимым звеном в представлениях традиционной восточной медицины о закономерностях циркуляции внутренней ЧИ в организме человека является *концепция о линиях* (каналах, меридианах) — ЦЗИН-ЛО, тесно связанная с теориями ИНЬ-ЯН, У-СИН и ЧЖАН-ФУ.

Первоначально было отмечено, что при заболевании человека на его коже можно обнаружить болезненные при надавливании небольшие участки, получившие название *«жизненных» точек*. Древневосточные врачи полагали, что проколы кожи тела в этих строго локализованных «жизненных» точках открывают отверстия, через которые болезнетворные начала выходят из организма больного, а прижигание убивает это болезнетворное начало.

При изучении концепции меридианов в историческом плане можно предположить, что вначале были найдены эмпирическим путем точки, а уже потом было замечено, что данные точки можно разделить на две большие группы — *локальные и отдаленные*. Точки первой группы расположены на голове, лице, туловище, их называют проксимальными; точки второй группы находятся на ногах ниже коленного сустава и на руках ниже локтевого сустава — *дистальные* точки. Очевидно, именно эта группа точек послужила в последующем толчком к развитию понятия о меридианах, поскольку древние медики функциональное расстройство отдаленных органов лечили с помощью стимуляции соответствующих точек и эмпирически пришли к заключению, что эти точки акупунктуры можно соединить в одну линию (канал, меридиан).

Каждый орган, как ЯНский, так и ИНЬский, имеет свой собственный меридиан, которым он управляет и посредством которого связывается с поверхностью кожи и с другими органами.

Меридианы — это «каналы, или пути, в которых циркулирует энергия». Выделяют: 12 основных парных (первичных, регулярных) меридианов, 2 непарных (несочетающихся), 15 вторичных (коллатеральных линий, ЛО-пунктов) и 8 экстраординарных (необычных, «чудесных») меридианов. Считается, что питательная ЧИ циркулирует в основных 12 меридианах. Первичная (прародительская) ЧИ циркулирует в чудесных меридианах. Защитная ЧИ — в сухожильно-мышечных меридианах, переднесрединном и заднесрединном меридианах, а также в органах ЧЖАН и ФУ. Деятельность органов зависит от общей ЧИ, которая является активным функциональным началом для нормальной жизнедеятельности организма.

По древневосточным представлениям, меридиан выполняет следующие функции: управляет потоком крови и жизненной энергии, осуществляет гармонию ИНЬ и ЯН, оживляет мышцы и кости, облегчает работу суставов. Он служит для передачи энергии от внутреннего органа к покрову тела, благодаря чему внутренние сигналы болезни достигают поверхности тела. В соответствии с этими представлениями, древние медики различали внутренний ход и наружный ход меридиана. Внутренний ход меридиана осуществляет «внутренние связи» органов и поэтому при возникновении патологии определяет симптоматику внутреннего руководящего синдрома ИНЬ. Наружный ход меридиана определяет при патологии симптоматику поверхностного руководящего синдрома ЯН. Это разграничение важно как для диагностики, так и для терапевтического воздействия с позиций восточной акупунктуры. Показания для использования той или иной точки основаны на том, что

укол в эту точку приводит к одновременному снятию разнообразных и, казалось бы, несвязанных патологических симптомов, появившихся по ходу меридиана.

12 основных меридианов состоят из двух неравнозначных частей — наружного и внутреннего ходов, которые непосредственно связаны между собой и составляют одно целое. Эти меридианы имеют собственные акупунктурные точки в количестве от 9 до 67. Каждый меридиан располагает стандартными пунктами (точками), которые оказывают специфическое воздействие на свой или соседний меридиан. Кроме разделения точек по локализации (локальные и отдаленные), важно понимать функциональное значение точки для органа или системы органов, объединенных меридианом. Выделены следующие функционально разные точки:

1. Тонизирующая (возбуждающая) точка. Она всегда располагается на основном (своем) меридиане и стимулирует его. Рекомендуется воздействовать на эту точку методом тонизации, т. е. слабое раздражающее воздействие, метод БУ («прибавление»), или воздействие золотой иглой.

2. Седативная (успокаивающая) точка. Она также располагается на основном меридиане и оказывает угнетающее действие на весь меридиан. Рекомендуется воздействовать на нее методом дисперсии, т. е. сильное раздражающее воздействие, метод СЕ («отнятие»), или воздействие серебряной иглой.

3. Точка-пособник (источник). Эта точка находится на основном меридиане и может заменять тонизирующую или седативную точку в зависимости от метода раздражающего воздействия.

4. Стабилизирующая точка (ЛО-пункт) — также располагается на основном меридиане и обеспечивает равновесие в спаренных меридианах по дополнительным связям.

5. Сочувственная точка (точка согласия). Эти точки в количестве 12 располагаются вне своего меридиана на первой ветви наружного хода меридиана мочевого пузыря. В зависимости от метода раздражающего воздействия на сочувственную точку усиливается или ослабляется действие тонизирующей или седативной точки.

6. Точка-глашатай или точка тревоги (МО-пункт). Часть точек располагается на своем меридиане, а часть — вне своего меридиана. Возникающая в какой-либо (или в нескольких) из этих точек боль является как бы сигналом «тревоги» пораженного органа и используется в диагностике.

Имеются еще точки, которыми начинается и кончается каждый меридиан. Точки основных меридианов могут, с одной стороны, обладать влиянием на симптомы, относящиеся к поражениям тех тканей и областей, по которым проходит данный меридиан, а с другой стороны — на симптомы, относящиеся к поражению того органа, к которому относится данный меридиан (рис. 14.3).

Все меридианы ЯН располагаются на наружно-боковой стороне конечностей или задней поверхности тела. Все меридианы ИНЬ проходят по передне-внутренней поверхности конечностей или передней поверхности тела.

Три ЯН-меридиана (трех обогревателей, тонкой кишки, толстой кишки) начинаются на кончиках пальцев рук и заканчиваются на голове, т. е. проходят центростремительно; три других ЯН-меридиана (мочевого пузыря, желчного пузыря и желудка) начинаются на голове и заканчиваются на кон-

Рис. 14.3. Ме

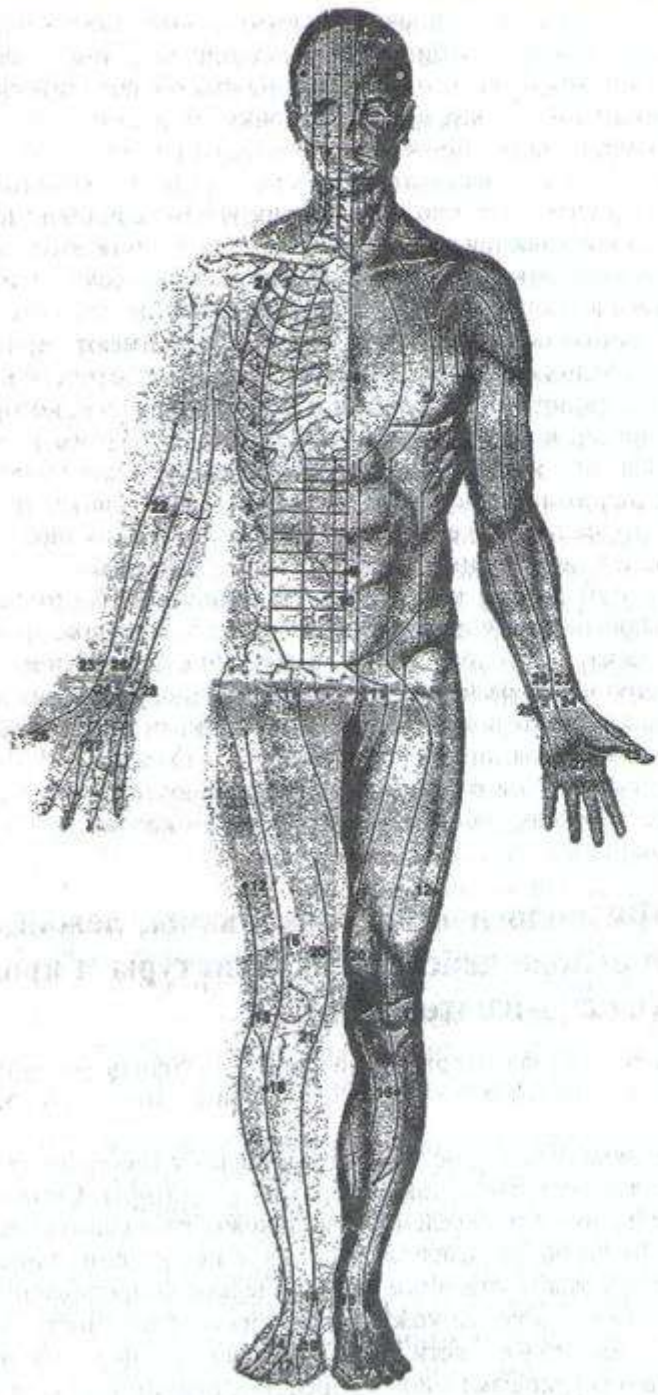


Рис. 14.3. Меридианы и точки передней поверхности тела.

чиках пальцев стопы, т. е. проходят центробежно. Таким образом, голова является центром локализации начальных или конечных точек ЯН-меридианов. Именно тот факт, что на голове находятся соединительные пункты всех ЯН-меридианов, лежит в основе аурикулотерапии.

Три ИНЬ-меридиана (почек, печени, селезенки, поджелудочной железы) начинаются на стопе и заканчиваются в разных точках грудной клетки, т. е. проходят центростремительно. Три других ИНЬ-меридиана (сердца, перикарда, легких) начинаются в грудной клетке и заканчиваются на пальцах рук (противоположно точкам ЯН-меридианов), т. е. проходят центробежно.

Восемь несочетающихся меридианов обозначены так потому, что, в отличие от 12 парных основных меридианов, они не имеют парного сочетания ИНЬ-ЯН и ведущих органов ЧЖАН-ФУ, т. е. их не относят к какому-либо органу, они не имеют тонизирующей и седативной точек, которыми определяется отношение к ИНЬ или ЯН. Однако вместо этого несочетающиеся меридианы имеют точки командную (точка-ключ) и связывающую. «Чудесными» меридианами («чудесными сосудами») они названы потому, что использование их на практике, особенно при хронических заболеваниях, приводит подчас к удивительным по эффекту результатам.

Итак, краткий анализ концепций традиционной восточной медицины позволяет выявить ряд ее позитивных моментов. В основе древневосточной медицины лежит не теологический, а стихийно-диалектический подход к проблемам здоровья и болезни (ИНЬ-ЯН). Физиологические и патологические процессы рассматриваются как определенный цикл причинно-следственной зависимости одного явления от другого (У-СИН). В этих концепциях прослеживается идея о взаимосвязи и взаимодействии отдельных внутренних органов между собой и с наружными покровами тела (ЧЖАН-ФУ, концепция меридианов).

14.2. Физиологические механизмы, лежащие в основе действия акупунктуры и прижигания (чжень-цзютерапии)

В разработке метода иглотерапии древневосточная медицина базировалась на представлениях о главных составляющих этого метода: точка-меридиан-энергия.

Акупунктурные точки (рис. 14.3) представляют собой места выхода к поверхности кожи нервных волокон через их рецепторы. Сама «точка» представляет собой вполне определенную зону кожи, площадью в несколько квадратных миллиметров, где имеется усиленное поглощение кислорода, повышенная температура, сниженное электрическое сопротивление по сравнению с соседними участками кожи. Возможна болезненность этих точек при пальпации, особенно в области спины. По своему поведению они аналогичны триггерным (курковым) точкам, представляющим собой участки с повышенной чувствительностью нервных окончаний в коже, мышцах, кровеносных сосудах.

Нервно-сосудистые комплексы окутаны тонко-волокнистой соединительной тканью, в которой наиболее многочисленны тучные клетки, скапливающиеся по ходу сосудов и нервов. По гистохимическому строению нерв-

ные волокна в акти
ных клетках биоло
стоянии, образуя к
гистамина в нерва
ски активные веще
элементами тканей
рами нерва, иннер
Следовательно,
подкожной клетча
ных структур — со
клеток соединител
тивных веществ,
вегетативной нерв
Воздействия на
функции соответст
нии иглой точки ш
ка; при введении и
ного пузыря; изме
Сопоставление
нервной системы у
ские и парасимпат
тивоположный эф
можно рассматрив
тических нервов н
О функциональ
тативной нервной
Так, у больных, у
ведена перерезка
вания в непосредс
нуля. При стимуля
туры увеличивает
состоянии анестез
графии показано,
укалывания тесно
ловного мозга.
Следует отметит
ко при наличии ф
При уколе иглой
ленных ощущений
рые иррадиируют
направлением хода
ными нервными з
периферическом н
ных элементов, то
Из общего коли
ки выделили опред
ской эффективнос
12 парных мериди
отделах конечност

ные волокна в активной точке можно отнести к гистаминергическим. В тучных клетках биологически активные вещества находятся в связанном состоянии, образуя комплекс с гепарином. При их дегрануляции содержание гистамина в нервах снижается. Это дает основание полагать, что биологически активные вещества тучных клеток являются связующим звеном между элементами тканей в области точки и гистаминочувствительными структурами нерва, иннервирующего эту зону.

Следовательно, точка — это небольшой ограниченный участок кожи и подкожной клетчатки, основой которого является комплекс взаимосвязанных структур — сосудов микроциркуляторного русла, нервных окончаний, клеток соединительной ткани; в этой зоне имеется депо биологически активных веществ, которые служат гуморальным звеном рефлекторных дуг вегетативной нервной системы, связывающих точку и внутренний орган.

Воздействия на определенные точки меридианов приводят к изменениям функции соответствующих внутренних органов. Например, при раздражении иглой точки цзу-сань-ли усиливаются перистальтика и секреция желудка; при введении иглы в точку ян-лин-цюань происходит сокращение желчного пузыря; изменяется пульс при введении иглы в точку шэнь-мэнь.

Сопоставление данных учения о меридианах с функцией вегетативной нервной системы указывает на их общность. Так, известно, что симпатические и парасимпатические нервы оказывают на функции ряда органов противоположный эффект. Очевидно, что функции ИНЬ- и ЯН-меридианов можно рассматривать по аналогии с влиянием симпатических и парасимпатических нервов на органы.

О функциональной близости или даже соответствии меридианов и вегетативной нервной системы свидетельствуют и клинические наблюдения. Так, у больных, у которых при нейрохирургической операции была произведена перерезка симпатических нервов, проводимость точек иглоукалывания в непосредственной близости от перерезанных нервов снижалась до нуля. При стимуляции симпатического нерва проводимость точек акупунктуры увеличивается и достоверно снижается, когда пациент находится в состоянии анестезии, комы или сна. С помощью метода электроэнцефалографии показано, что подъем или уменьшение проводимости точек иглоукалывания тесно связаны с увеличением или снижением активности головного мозга.

Следует отметить, что лечебный эффект иглоукалывания достигается только при наличии феномена так называемых предусмотренных ощущений. При уколе иглой в активную точку больной испытывает комплекс определенных ощущений: боль, тепло или похолодание, прохождение тока, которые иррадиируют в определенном направлении. Эта иррадиация совпадает с направлением хода нервных волокон. Если иглу вводят в точки с эфферентными нервными элементами, предусмотренные ощущения иррадиируют в периферическом направлении, а если в точки с преобладанием афферентных элементов, то ощущения распространяются центростремительно.

Из общего количества известных активных точек древневосточные медики выделили определенное число их, обладающих наибольшей терапевтической эффективностью. Это так называемые *стандартные точки* постоянных 12 парных меридианов, которые, как правило, расположены в дистальных отделах конечностей. Объяснение этому факту можно найти в особенностях

морфофункциональной организации иннервации конечностей, сформированной по соматотопическому принципу и соответствующей степени сложности функции. Например, в коре БП головного мозга представительство сенсорных и моторных функций кисти занимает больше места, чем представительство всего туловища, т. к. пальцы рук выполняют сложнейшие и разнообразные движения, и их роль в жизни человека особенно велика. В равной степени это относится и к представительствам органов лицевой части головы. Соответственно, раздражение точек, расположенных в дистальных отделах рук и ног, а также в области лица, сопровождается активацией значительно большего числа нервных элементов, чем при раздражении точек туловища.

Нейрофизиологическую основу акупунктуры составляет сенсорное взаимодействие. В зависимости от анатомического расположения и типа рецепторов чувствительных нейронов различают несколько типов активных точек: 1) точки в области волосистой части головы и других участков кожи (рецепторы — свободные нервные окончания); 2) точки в области мышц (рецепторы мышечного веретена); 3) точки в области перехода мышцы в сухожилие (рецепторы — сухожильные органы Гольджи); 4) точки около сухожилий (рецепторы — пластинчатые тельца); 5) точки околосуставной сумки.

Рецептор служит преобразователем энергии внешнего раздражения в универсальный носитель информации в нервной системе — нервный импульс. Рецепторы окружены большим количеством капилляров, опорных структур, тучных клеток, гистиоцитов и др. Акупунктурная игла вызывает разрушение некоторых клеток ткани, что влечет за собой выход биологически активных веществ, способных изменить состояние мембраны рецептора, происходит перегруппировка ворот ионных каналов, возникает деполяризация и генерация потенциала действия. Такое состояние ткани длится недолго. В результате процессов инактивации вблизи рецепторов не оказывается того необходимого количества биологически активных веществ, которые требуются для последующих генераций потенциала действия. Для продолжения эффекта необходимо применение дополнительных приемов манипулирования иглой с целью разрушения тучных и других клеток и выхода новой порции биологически активных веществ.

При введении в акупунктурную точку химических раздражителей (лекарственных препаратов — так называемая *фармакопунктура*), которые представляют собой растворы, включающие положительные и отрицательные заряды-электролиты, также происходит генерация потенциала действия.

На акупунктурную точку можно подействовать лазерным лучом *(лазеропунктура, лазеротерапия)*. Лазерный луч приводит к изменению химической структуры вещества, появлению свободных радикалов, способных вызвать эффективную деполяризацию мембраны рецептора. Возможно также использовать *ультразвуковое воздействие* на активную точку, поскольку ультразвук изменяет клетки тканей посредством феномена кавитации.

На состояние акупунктурных точек влияет тепло; этот принцип и лежит в основе *прижигания* (цзю-терапия). Тепловое воздействие руки врача также может изменять состояние акупунктурных точек при экстрасенсорных воздействиях. Другим вероятным источником такого влияния может быть электростатическое поле человека, постоянно меняющееся в течение дня.

Приближение руки
может вызвать изм
ры, эффективную
ствия. Специалист
такого заряда, и па
виде прохождения
вие может передав
контактным путем
небольшом расстоя
циента.

При введении
ной точки. Введени
лечебный эффект,
тора, а не его возбу
этом смысле являю
Сенсорное взаимод
рентации от какой
ный принцип деят

Сенсорный сигн
ется к задним рога
сенсорное взаимодей
сигнал может измен
шении. Он может б
динамического ряда
го сигнала, в том чи
эти процессы прои
различных по свое
пределах сегмента
цептивный и интер
мируется проприоц
ние проприоцепти
троля, который огр
системы на уровне
роцептивных сигна
приоцепции являет
цептивной системы
ней (кожи, слизист
ганов и сосудов, вк

Дальнейший пу
предполагает нали
ронами передних р
модействие обеспе
основе движения,

Рефлекторным
рогах грудных сегм
ных ганглиях нахо
поток импульсов к
ствие может осуще
гетативных сенсор

Приближение руки, несущей значительной величины отрицательный заряд, может вызвать изменение потенциала покоя рецепторов в точке акупунктуры, эффективную деполяризацию мембраны, генерировать потенциал действия. Специалист по акупунктуре, как любой человек, является носителем такого заряда, и пациент может реально испытывать влияние руки врача в виде прохождения электрического тока, распирания, ломоты. Это воздействие может передаваться на расстоянии, т. е. *дистантно* (бесконтактно) и *контактным* путем. Естественно, экстрасенсорное влияние возможно на небольшом расстоянии — несколько сантиметров от поверхности тела пациента.

При введении местных анестетиков снимается активность акупунктурной точки. Введение новокаина в область такой точки оказывает хороший лечебный эффект, так как в этом случае происходит ингибирование рецептора, а не его возбуждение. Выключение деятельности точки акупунктуры в этом смысле является частью механизмов обработки сенсорного потока. Сенсорное взаимодействие в этих условиях происходит при дефиците афферентации от какой-то группы рецепторов. В результате достигается конечный принцип деятельности — *управление сенсорным потоком.*

Сенсорный сигнал, возникший при акупунктуре на периферии, направляется к задним рогам спинного мозга, где происходит первичная обработка — *сенсорное взаимодействие.* В пределах заднего рога спинного мозга сенсорный сигнал может измениться как в качественном, так и в количественном отношении. Он может быть усилен с помощью имеющихся там клеток широкого динамического ряда, в которых происходит каскадное усиление афферентного сигнала, в том числе болевого. Возможно и ослабление такого сигнала. Все эти процессы происходят в результате взаимодействия сенсорных путей от различных по своему назначению рецепторов. Сенсорное взаимодействие в пределах сегмента спинного мозга охватывает проприоцептивный, экстероцептивный и интероцептивный потоки. От мышц, сухожилий и суставов формируется проприоцептивный сенсорный поток. Функциональное преобладание проприоцептивного потока обеспечивает деятельность воротного контроля, который ограничивает поступление в центральные структуры нервной системы на уровне заднего рога спинного мозга экстероцептивных и интероцептивных сигналов выше определенного уровня. Преобладание уровня проприоцепции является необходимым условием нормальной работы антиноцицептивной системы. Экстероцептивный поток формируется с покровных тканей (кожи, слизистых), интероцептивный поток поступает из внутренних органов и сосудов, включая сосуды точек акупунктуры.

Дальнейший путь сенсорного взаимодействия в сегментарном аппарате предполагает наличие рефлекторного компонента — взаимодействие с нейронами передних рогов, с эфферентными системами. Сенсомоторное взаимодействие обеспечивает формирование рефлекторного кольца, что лежит в основе движения, регуляции мышечного тонуса.

Рефлекторным является и *сенсо-висцеральное взаимодействие.* В боковых рогах грудных сегментов спинного мозга, а также в пре- и паравертебральных ганглиях находятся симпатические нейроны, через которые проходит поток импульсов к внутренним органам и от них. Рефлекторное взаимодействие может осуществляться с использованием как соматических, так и вегетативных сенсорных путей.

Обработка ноцицептивных импульсов осуществляется при участии серотонина. По уровню его содержания в спинномозговой жидкости можно судить об активности антиноцицептивной системы. Специфическим медиатором генерации ноцицептивных импульсов является и субстанция Р, обеспечивающая реакцию на боль.

Для понимания механизма действия акупунктуры следует упомянуть и о нейропептидах мозга — эндорфинах и энкефалинах. Эндорфины являются нормальными продуктами метаболизма особых нейронов мозга и по химическому составу сходны с морфием. Наличие этого медиатора в головном мозге обеспечивает чувство внутреннего психологического комфорта *(чувство гедонии)*. Человек с генетическим дефицитом этого медиатора является потенциальным наркоманом, т. к. вследствие дефицита эндорфинов у него имеет место чувство внутреннего дискомфорта (ангедония), и даже случайное применение морфина может спровоцировать биохимическую зависимость. Эндорфины обеспечивают также активность гуморального компонента антиноцицептивной системы, необходимого для осуществления общей анальгезии. Энкефалин (выделен из сельди-кефали) выполняет медиаторную функцию в синапсах центральной нервной системы подобно эндорфину.

Методами акупунктуры возможно значительное влияние на активность нейронов, вырабатывающих эти нейропептиды. Для этого необходима интенсивная длительная стимуляция акупунктурных точек, что достигается способом раздражающего действия II (тормозного) типа точек общего действия.

Закон силы раздражителя гласит, что слабые, малой интенсивности воздействия оказывают возбуждающее влияние на эффектор, и наоборот, сильные, чрезмерные воздействия вызывают его торможение. При слабом акупунктурном раздражении активизируются многие сенсорные системы, сенсорные сигналы достигают всех релейных станций без искажения и даже с усилением. Если сенсорная система возбуждается поверхностно, многоточечно, недлительно, то сигнал со всех участков активации проводится без искажения, и многие системы организма приобретают повышенную готовность к последующим реакциям. При таком способе раздражения достигается эффект каскадного усиления, т. е. усиления сенсорного сигнала в несколько раз. Например, воздействие малой интенсивности на деятельность гладкой мускулатуры может способствовать спазму мышц.

Интенсивное раздражение — однократное, длительное, в одной точке — вызывает тормозной эффект. Нейрофизиологические процессы, обеспечивающие состояние высокой активности организма, приводят к угнетению функции иннервируемых тканей, органов. Это можно продемонстрировать на примере боли. Эффект анальгезии вызывается длительным интенсивным раздражением в течение 25–30 минут в классических точках акупунктуры или методом фасциотомии с целью анальгезии проприоцептивных триггерных пунктов в мышце. Если нанести интенсивный ноцицептивный раздражитель на триггерный пункт, то в ответ на этот очень сильный болезненный сигнал возникает анальгезия. Сверхсильный афферентный поток вызывает напряженную работу многих уровней антиноцицептивной системы, что приводит к анальгезии. В основе быстро возникающей анальгезии лежит механизм нейронального взаимодействия — обратное торможение полимодальных клеток широкого динамического ряда в спинном мозге. Структуры ан-

тиноцицептивной
каудальных отдело
отделов ствола (с
ходятся в состоян
жет продолжаться
акупунктурной ан
бывает более длит

С сенсорными
жены многие физи
тельность реагиру
гезии частота сер
стволового уровня
зи с сердечным ц
Следовательно, по
гически активной
ко этот процесс ак
ждением определе

Активация возб
в дистальных отде
процесса в одной
влияние на следук
ние афферентного
быть любая групп
максимальной акт
сорные потоки, во
го тела (с акупунк

Активация тор
дением, однако в
ные процессы. То
ских структур, но
мое постсинаптич
мозного нейрона
мозного нейрона,
взаимоусиливается

В литературе у
зования точек аку
новременно, мож
развертывающееся
теризовать лечебн
висцеральное взаи
дача врача состоит
эффекта обработк
вовлечения другой
щий эффект. Такая
и четкое нейрофи
ние в сочетании д
ксимальные точки
ся сильными и фо
пораженной топог

тиноцицептивной системы, реализующие клинический эффект на уровне каудальных отделов ствола головного мозга (продолговатый мозг), оральных отделов ствола (с подкорковыми ганглиями), коры БП головного мозга, находятся в состоянии наивысшей функциональной активности, которое может продолжаться в течение нескольких часов или суток. Поэтому эффект акупунктурной анальгезии, в отличие от анестезии фармакопрепаратами, бывает более длительным и физиологичным.

С сенсорными системами мозга и антиноцицептивной системой сопряжены многие физиологические функции. Например, на боль сердечная деятельность реагирует тахикардией. После проведения акупунктурной анальгезии частота сердечных сокращений уменьшается в результате активации стволового уровня антиноцицептивной системы, находящейся в тесной связи с сердечным центром, определяющим частоту сердечных сокращений. Следовательно, под воздействием интенсивного раздражения в зоне биологически активной точки возникает покой, т. е. торможение функции. Однако этот процесс активный, т. е. торможение является также активным возбуждением определенных структур и систем мозга.

Активация возбуждающих точек акупунктуры (обычно они расположены в дистальных отделах конечностей) приводит к появлению возбудительного процесса в одной группе нейронов, которая может оказать активирующее влияние на следующую группу нейронов, т. е. происходит каскадное усиление афферентного потока. Мишенью такого афферентного потока может быть любая группа нейронов, готовая воспринять эту активность. Фокус максимальной активности (доминантный очаг) способен притягивать сенсорные потоки, возникающие при активации небольшой зоны человеческого тела (с акупунктурной точки тонизирующего действия).

Активация тормозных (седативных) точек сопровождается тоже возбуждением, однако в результате деятельности этих точек активируются тормозные процессы. Торможение может реализоваться на уровне пресинаптических структур, но возможно торможение следующего нейрона, так называемое постсинаптическое торможение на выходе. Деятельность одного тормозного нейрона может быть сопряжена с деятельностью следующего тормозного нейрона, и эффект взаимодействия тормозных нейронов при этом взаимоусиливается.

В литературе указывается на необходимость последовательного использования точек акупунктуры. Нарушив это правило, раздражая все точки одновременно, можно получить непредсказуемый эффект. Последовательно развертывающееся во времени сенсорное взаимодействие позволяет характеризовать лечебный эффект как цепной возбудительный процесс. Соматовисцеральное взаимодействие имеет большое латентное время, поэтому задача врача состоит в определении времени развития одной реакции, одного эффекта обработки афферентного потока. Этот результат является основой вовлечения другой группы нейронов, которые должны реализовать следующий эффект. Такая последовательность включения имеет практический смысл и четкое нейрофизиологическое обоснование, что и находит свое выражение в сочетании дистальных и проксимальных акупунктурных точек. Проксимальные точки, или точки на туловище, по своей значимости не являются сильными и формируют локальный сенсорный поток, соответствующий пораженной топографической зоне.

Любая схема акупунктуры включает использование проксимальных (специфических) и дистальных (общего действия) акупунктурных точек. С помощью точек общего действия формируется сенсорный поток уровневый или фоновый. На этой канве строится практическая деятельность точек специфического свойства.

Вся история учения об акупунктуре характеризуется борьбой с болью. Более двух третей хронических заболеваний человека сопровождается болью. Именно боль является основной мишенью, на которую направляются практические действия специалистов по акупунктуре.

Лучший эффект при этом достигается, если к психотерапии подключаются другие методики неспецифического воздействия на поверхностные рецепторы (массаж, циркулярный душ, душ Шарко, ванны и т. п.).

Для достижения общей анальгезии используют методику интенсивного раздражения точек общего действия в течение длительного времени — от 25 до 40 минут. Обычно для этого стимулируют 1–2 точки, редко 3, причем необходимо интенсивное раздражение этих точек, что достигается либо классическим путем с непрерывной манипуляцией акупунктурной иглой, либо электрическим током малой частоты и значительной интенсивности. Такой способ раздражения вызывает местную анальгезию и одновременно активизирует стволовые структуры, реализуя общую анальгезию за счет повышения уровня эндорфинов и энкефалинов.

Механизмы влияния акупунктуры рассматриваются и с позиций становления кожно-висцеральных связей в процессе эмбриогенеза. Суть этого представления состоит в том, что нервная система и кожа имеют одно эктодермальное происхождение, а внутренние органы — мезо- и эндодермальное происхождение. Связь внутренних органов с нервной системой, а через нее и с кожей обеспечивается в процессе органогенеза врастанием нервной системы во внутренние органы. Исходно принцип иннервации имеет метамерный характер, однако по мере роста и развития тела изменяются его форма, размеры сегментов и их конфигурация. Нервные связи при этом не прерываются, но смещаются топографически. Эти связи как бы «зашифровываются», и из точек соприкосновения по мере роста и развития плода вытягиваются в «линии взаимосвязи», которые обеспечиваются внутри- и межорганными взаимоотношениями, тесно связанными с развитием систем кровеносных и лимфатических сосудов. Значительное несоответствие в топографии биологически активных участков (точек) по отношению к определенному органу возникает при функциональной дифференцировке различных участков организма, вызывающей и дифференцировку представительства различных видов чувствительности на всех уровнях нервной системы — от сегментарного (спинального) до высшего (коркового).

При нарушении деятельности внутренних органов сигналы об этой патологии (чаще в форме болевых импульсов) достигают по цепочке нервных связей поверхности тела в определенных его областях. Нередко эти области совпадают с акупунктурными точками и являются зонами иррадиации висцеральной боли (зоны Захарьина-Геда). Сегментарный принцип иннервации организма един как для поверхности тела, так и для внутренних органов. В связи с этим болевые ощущения, идущие от внутренних органов по афферентным нервным путям, конвергируют на ту же группу центральных нейронов, что осознается в виде болевого сигнала на поверхности тела.

Существует зав
турных точек от о
усталости точки и
диаметр точек пос
ного напряжения
столько увеличива
вительностью.

Иглоукалывани
к повышению фаг
ринолитической а
защитных сил орг
новительные проц
рода и увеличивае
вый состав крови:
ство неэстерифиц
крови. Также пов
функции надпоче
оказывают влияни

Итак, в ответ на
на рефлекторными
менении кровенап
личины электриче
плексом типичных
тельной импульсац
женные (сегментар
на состояние пери
бенностью местно
на раздражение то
ется преимуществе
метаболических и
возвратной волны
стие вегетативной
ресурсов организма
дечно-сосудистой
ме гликогена в печ
ляется в функцион
ют вещества, спос
чество кислорода.
словленный рефле
раздражением акти
ному мозгу, возвра
тивным — к внутр
реакция связана с
ним органам (спла
спинного мозга свя
ют сердце и легкие
ными сегментами
ными.

Существует зависимость функциональной активности и размера акупунктурных точек от общего состояния человека. Так, во время сна и сильной усталости точки имеют диаметр менее 1 мм, когда же человек просыпается, диаметр точек постепенно увеличивается до 1 см. В состоянии эмоционального напряжения и при острых заболеваниях площади отдельных точек настолько увеличиваются, что образуются целые участки с повышенной чувствительностью.

Иглоукалывание оказывает стимулирующее влияние на лейкоциты, ведет к повышению фагоцитарной активности, способствует нормализации фибринолитической активности, увеличению количества антител и повышению защитных сил организма. Иглоукалывание влияет на окислительно-восстановительные процессы: после акупунктуры усиливается поглощение кислорода и увеличивается выделение углекислоты. При этом изменяется белковый состав крови: повышается содержание альбуминов, снижается количество неэстерифицированных жирных кислот и 11-оксикортикостероидов в крови. Также повышается уровень серотонина, кортизона при нормальной функции надпочечников. Высвобождаются плазменные кинины, которые оказывают влияние на капилляры.

Итак, в ответ на раздражение активной точки местная реакция обусловлена рефлекторными и общими вегетативными влияниями. Она состоит в изменении кровенаполнения участка кожи, температуры, чувствительности, величины электрического потенциала и сопротивления, сопровождается комплексом типичных (предусмотренных) ощущений и является источником длительной импульсации в нервные центры. Возникающие вслед за этим отраженные (сегментарные и общие) реакции организма, в свою очередь, влияют на состояние периферических рецепторов и тканей в зоне воздействия. Особенностью местной реакции является ее определенная стереотипность в ответ на раздражение той или иной активной точки. Местная реакция развертывается преимущественно по механизму аксон-рефлекса и усиливается за счет метаболических и гуморальных местных реакций, а затем возрастает в период возвратной волны общих реакций организма, достигающей периферии. Участие вегетативной нервной системы обеспечивает возможность мобилизации ресурсов организма для быстрого реагирования: усиливается деятельность сердечно-сосудистой системы; высвобождается глюкоза, депонированная в форме гликогена в печени; перераспределяется кровоснабжение, и кровь направляется в функционирующие в данный момент органы и ткани, в нее поступают вещества, способные выделять больше энергии, доставить большее количество кислорода. Сегментарная реакция представляет собой метамерно обусловленный рефлекторный ответ организма. Нервные импульсы, вызванные раздражением активной точки, проходят по афферентным волокнам к спинному мозгу, возвращаются по соматическим нервам к мышцам, а по вегетативным — к внутренним органам, сосудам, различным железам. Метамерная реакция связана с принципом соответствия отделов спинного мозга внутренним органам (спланхнотомы). Так, нижнешейные и верхнегрудные сегменты спинного мозга связаны с иннервацией головы; верхнегрудные — иннервируют сердце и легкие; деятельность кишечника и печени связана с нижнегрудными сегментами спинного мозга; почек и органов малого таза — с поясничными.

Сегментарная реакция, являющаяся рефлекторным ответом организма в пределах одного сегмента (метамера), выражается в нормализации функционального состояния тех или иных органов и зависит от характера воздействия (возбуждение, торможение) и состояния реагирующих систем. Например, у больных мигренью, язвенной болезнью, бронхиальной астмой, при табакокурении отмечается нормализующее действие сеансов иглоукалывания на состояние симпатоадреналовой системы, калликреин-кининовой системы, а также системы гипофиз-надпочечник. Нормализация этих систем сочетается с выраженным клиническим эффектом. Сегментарная специфичность точек воздействия имеет четкую органную направленность.

Общая генерализованная реакция возникает в результате поступления сигналов с периферии в корково-подкорковые структуры головного мозга, ретикулярную формацию. Афферентная импульсация, идущая по спинномозговым и внеспинномозговым (вегетативным) путям, изменяет функциональное состояние неспецифичных систем мозга (структуры лимбико-ретикулярного комплекса — ретикулярная формация, гипоталамус, таламус, гиппокамп, амигдалоидная область и др.). Генерализованная реакция проявляется в нормализации и перебалансировке содержания гормонов и других биологически активных веществ, играющих важную роль в регуляции физиологических процессов организма. Реакция проявляется и в форме нормализующих сдвигов в системе эндокринных функций: развивается гипофизарная гуморальная реакция, стимулируются функции коркового вещества надпочечников.

Воздействие на активные точки сопровождается нормализацией показателей электроэнцефалограммы. Эти изменения носят генерализованный характер и могут быть объяснены воздействием на ретикулярную формацию ствола мозга и кору БП головного мозга.

Акупунктура нормализует тонус вегетативной нервной системы. При этом динамика таких показателей, как кожная температура, потоотделение, состояние сердечно-сосудистой системы, системы дыхания и др., зависит от исходного состояния организма и направлена на повышение защитных сил организма, т. е. имеет оздоровительное направление, вызывает компенсацию нарушенных физиологических функций органов и систем.

Реакция организма *на прижигание* (прогревание) биологически активных точек аналогична реакции на иглоукалывание, однако протекает в более слабой форме, и поэтому прогревание определенных точек показано ослабленным больным. Основным лечебным фактором прижигания (цзю-терапия) является тепловой эффект, источником которого служит инфракрасное излучение. Обычно используется полынное прижигание: полынь долго горит, создается приятное, мягкое тепло; в ней содержатся белки, витамины С и B_{12}, летучие масла, которые также участвуют в воздействии на рецепторы точки прижигания. Прижигание влияет на трофику тканей, способствует устранению болевых ощущений, улучшает капиллярный кровоток, обмен между кровью и тканями. Местная реакция на прижигание проявляется в основном по механизму аксон-рефлекса. Генерализованная реакция осуществляется рефлекторным и нейрогуморальным путем, как при акупунктуре (чжень-терапии).

Достоинством метода чжень-цзютерапии является простота техники и выраженная эффективность при многих функциональных заболеваниях и

болевых синдрома
ских функций орга
частности, аллерги
ственных средств.
левые синдромы р
нервной системы с
риты, невралгии, р
при хирургических
мит, вазомоторный
тивной нервной с
нарушениями; фун
ми патологическим
ными противопока
ское возбуждение,
острые инфекцион
желая органическа
Выбор методики
нарушений и задач
(боли, спазмы, судо
жении функции (ат
Мощное влияни
ских систем оказы
определенные физ
ется соматическими
anteriores et posterio
ей ветви n. trigemin
и нижняя стенки
ветви от r. auricular
лярными ядрами ст
темы. Тригеминаль
цию от внутренних
связаны с сегмента
мусом, лимбическо
ференты являются
лярную формацию,
имеется высокая к
точек ушной раков
жество висцеральн
ботку эндорфинов.
Кроме иглоукал
кожи человека мож
тура. Она произво
ЭЛИТА-4, ЧЭНС,
поиск точек, оказы
физические параме
ного состояния орг
электропунктуры н
Электропунктур
гически активную

болевых синдромах, при которых нарушается компенсация физиологических функций организма; отсутствие побочных отрицательных реакций (в частности, аллергических); отсутствие необходимости в применении лекарственных средств. Основными показаниями для иглотерапии являются: болевые синдромы различного происхождения; заболевания периферической нервной системы с болевым синдромом и двигательными нарушениями (невриты, невралгии, радикулиты); послеоперационные боли и обезболивание при хирургических вмешательствах; аллергические заболевания (нейродермит, вазомоторный ринит, бронхиальная астма и т. п.); заболевания вегетативной нервной системы с сосудистыми, трофическими и секреторными нарушениями; функциональные заболевания нервной системы с различными патологическими синдромами, а также системные неврозы и др. Основными противопоказаниями для иглоукалывания являются: острое психическое возбуждение, состояние опьянения, беременность (вторая половина), острые инфекционные заболевания, злокачественные новообразования, тяжелая органическая патология сердца, печени, почек.

Выбор методики акупунктуры определяется характером функциональных нарушений и задачами лечения. При повышении функции различных систем (боли, спазмы, судороги и т. п.) применяется тормозная методика, при понижении функции (атония, парезы, параличи) — возбуждающая методика.

Мощное влияние на компенсаторные механизмы многих физиологических систем оказывает *аурикулотерапия* (эр-чжень-ляо). Для этого имеются определенные физиологические предпосылки. Ушная раковина иннервируется соматическими и висцеральными афферентными нервами: nn. auriculares anteriores et posteriores, являющимися ветвями n. auriculotemporalis (из третьей ветви n. trigemini); n. auricularis magni (ветвь шейного сплетения). Задняя и нижняя стенки наружного слухового прохода получают чувствительные ветви от r. auricularis n. vagi. Эти нервы имеют связи с сенсорными и ретикулярными ядрами ствола мозга и других структур центральной нервной системы. Тригеминальные и солитарные ядра ствола мозга получают информацию от внутренних органов, кожи, всех нервов ушной раковины. Они тесно связаны с сегментарными центрами спинного мозга, гипоталамусом, таламусом, лимбической системой, корой головного мозга. Аурикулярные афференты являются наиболее активными и имеют прямые выходы на ретикулярную формацию, центральное серое вещество сильвиева водопровода (где имеется высокая концентрация опиатных пептидов). Поэтому раздражение точек ушной раковины вызывает различные рефлекторные влияния на множество висцерально-эндокринных функций организма и стимулирует выработку эндорфинов.

Кроме иглоукалывания и прижигания на биологически активную точку кожи человека можно воздействовать электрическим током — *электропунктура*. Она производится с помощью специальных аппаратов (электроника ЭЛИТА-4, ЧЭНС, Нейрон-01 и др.), позволяющих производить оперативный поиск точек, оказывать на них лечебное воздействие, а также изучать их биофизические параметры в норме и патологии в зависимости от функционального состояния организма в целом или его органов и систем. Воздействие электропунктуры на организм осуществляется рефлекторным путем.

Электропунктура имеет следующие особенности: 1) воздействие на биологически активную точку производится очень малыми токами, близкими по

величине к биотокам организма (т. е. физиологически адекватными); 2) по сравнению с традиционными иглоукалыванием и прижиганием, воздействие на биологически активную точку производится без повреждения тканей.

Среди методик воздействия на активные точки кожи широкое распространение имеют различные варианты массажа.

Физиологическое действие массажа заключается в том, что при помощи различных приемов массирования поверхности тела через афферентную систему кожи и мышц удается улучшить или нормализовать нарушения деятельности различных органов и систем (мышц, сосудов, сердца, желудка, кишечника и др.). Компенсаторные процессы, включающиеся как при классическом, так и при восточном массажах, реализуются местными и нейрогуморальными механизмами. Под воздействием массирующих движений усиливается выделение тканевых гормонов, участвующих в передаче нервных импульсов в сегментарный аппарат спинного мозга и выше, передвижение лимфы, крови, тканевой жидкости; улучшается трофическая функция, проводимость нервов, процессы регенерации; улучшается питание кожи и обменные процессы в ней. В мышцах нормализуется обмен веществ, эластичность мышечных волокон, их сократительная функция, что ускоряет восстановление мышечной деятельности. Массаж оказывает прямое и рефлекторное воздействие на систему кровообращения, улучшает газообмен, общий обмен веществ в тканях.

Воздействие массажа на нервную систему (раздражение рецепторов кожи и мягких тканей) приводит к возникновению целенаправленных рефлекторных реакций на всех уровнях сенсорного потока. Отличительной особенностью восточного массажа является то, что помимо воздействия на отдельные точки (точечный массаж) при нем рекомендуется проводить массирующие движения по направлению или против предполагаетмого «тока энергии в меридиане».

14.3. Мануальная терапия

Этот вид терапии является еще одним из направлений традиционной медицины, который, как и иглорефлексотерапия, проходит период своего активного научного обоснования.

В своем первоисточнике мануальная терапия опирается на многовековой опыт народных целителей. Приемы мануальных воздействий были известны еще Гиппократу, который высоко оценивал лечебные возможности «вправления смещенных позвонков». Целостная система упражнений для лечения болезней этим методом была создана представлениями восточной (китайской) медицины.

Однако, если официальная медицина развивалась как целостная система теоретических и практических знаний, мануальная терапия длительное время существовала вне этой системы. В конце XIX века в США были основаны школы хиропрактиков (гр. cheir — рука, praxis — действие) и остеопатов, не являющихся врачами. Хиропрактики, считающие основой патологии опорно-двигательного аппарата «сублюксацию» сустава, применяют преимущественно воздействия «прямым контактом и малым рычагом», добиваясь «репозиции» сустава. Школы остеопатии, более близкие к общей медицине, разрабатывают щадящие методики, мягкую мобилизацию, методики мышеч-

ного расслабления и торможения. В 50-х годах нынешнего столетия начался период признания мануальной медицины в странах Европы и в США, где были открыты клиники мануальной медицины и соответствующие курсы подготовки врачей, созданы общества мануальной медицины. Таким образом, в настоящее время мануальная медицина стала одной из научных медицинских дисциплин, в которой возникли разные школы, базирующиеся на тех или иных анатомо-физиологических концепциях, соответственно применяющие различную мануальную технику. Так, кроме некогда основной манипуляционной техники на суставах, широкое распространение получили приемы *миофасциального расслабления, мышечно-энергетические и краниосакральные методики.*

Теория мануальной медицины включает в себя анатомофизиологические знания о мышечно-фасциальных структурах, суставах и связках, о статике и динамике тела человека, нормальном и патологическом двигательном стереотипе, о закономерностях двигательной иннервации, механизмах формирования болевых синдромов, а также о висцеро-соматической иннервации. В то же время сохраняется определенный разрыв между данными классической физиологии и представлениями мануальных терапевтов о механизмах нарушения движений и лечебных приемов.

В арсенале методик мануальных терапевтов имеются приемы преимущественно «контактные», т. е. воздействующие непосредственно на пораженный сустав или измененную мышцу. Другие методики основаны на рефлекторном влиянии на пострадавшие ткани и используют принципы постизометрической релаксации, реципрокного торможения, оптикомоторные и вестибуломоторные влияния, анализ кинематических цепей, характерных для данного двигательного стереотипа.

Различные варианты мануальной терапии способны воздействовать на многие физиологические процессы в организме и вызывать включение компенсаторных механизмов как внутрисистемно, так и межсистемно. Воздействуя приемами мануальной терапии на поверхностные и глубокие ткани организма и заложенные в них нервные рецепторы, удается изменять функционирование самих этих тканей (внутрисистемные компенсации). Включение этим воздействием сегментарных и надсегментарных нервных структур осуществляет гамму межсистемных компенсаторных реакций в организме.

В клинической практике наиболее часто встречаются пациенты с изменением тонуса скелетных мышц в виде его повышения. Это приводит к сжатию сосудов, локальной ишемии и гипоксическому отеку участка мышцы, что проявляется ее болезненным уплотнением (в литературе такие зоны болезненных уплотнений обозначены узелками Корнелиуса, Мюллера, миогелозами Шаде, Ланге и т. п.). Их удается устранять приемами миофасциального расслабления.

Техника миофасциального расслабления позволяет воздействовать на выбранные участки мышцы. Следует отметить, что быстрое растяжение болезненных мышечных уплотнений вызывает боль с характерным оттенком и иррадиацией (триггерные точки), что в свою очередь может создавать новые болезненные участки в этой или других мышцах. Медленное воздействие на участки мышцы, состоящее последовательно из сдавления его, растяжения и смещения волокон относительно их продольной оси способно вызвать

стойкое расслабление мышцы, уменьшение ее плотности и увеличение растяжимости, т. е. нормализацию упруго-эластических свойств.

Физиологические основы этой техники пока изучены мало. Предполагается несколько механизмов, обеспечивающих релаксацию мышцы. 1) Легкое механическое давление вызывает временное затруднение артериального притока и венозного оттока из мышцы и кожи с последующей реактивной гиперемией, ускорением артериального притока, выделением тепла и расслаблением мышцы. 2) Растяжение участков гипертонуса, уменьшая сдавление сосудов, также улучшает кровоснабжение этих зон и нормализацию их энергетического метаболизма. 3) Механическое давление уменьшает активность гаммаэфферентов, способствуя дальнейшему растяжению и расслаблению мышцы.

Другая группа приемов мануальной терапии объединена под названием *«мышечно-энергетическая техника»*; она создает оптимальные условия для мышечной релаксации, используя такие рефлекторные влияния на мышечный тонус, как миотатический рефлекс и реципрокную иннервацию мышц. Эти приемы чаще всего основаны на эффекте *постизометрической релаксации* мышцы. Известно, что после кратковременной (7–10 сек.) умеренной изометрической нагрузки снижается тонус и увеличивается растяжимость этой мышцы. Этот эффект длится в течение 10–15 сек., в течение которых врач постепенно растягивает мышцу, восстанавливая ее нормальную эластичность и тонус. Поскольку изометрическое усилие, выполняемое по заданию, является активным произвольным движением, центральное торможение мышечного тонуса является одной из причин постизометрической релаксации скелетной мышцы.

Прием постизометрической релаксации используется не только для воздействия на отдельные мышцы. Оптимальный подбор группы мышц, участвующих в процессах дозированного напряжения и расслабления, широко применяется для воздействия на позвоночные двигательные сегменты с целью увеличения объема движений в межпозвонковых, реберно-позвоночных суставах (мобилизация суставов). Одно из преимуществ методик постизометрической релаксации состоит в возможности их применения после обучения самим пациентом как элементов лечебной физкультуры или обычной ежедневной гимнастики.

Другие рефлекторные воздействия, в первую очередь *оптикомоторные и дыхательные синкинезии*, часто применяются для увеличения действия постизометрической релаксации или как самостоятельные приемы мышечного расслабления. Сочетанные движения глазных яблок и головы активируют постуральные рефлексы, вызывая через активацию вестибуло-спинальных влияний увеличение тонуса определенных групп мышц (в первую очередь шеи и верхней половины туловища) и снижение тонуса мышц-антагонистов. Исходя из этого, в период изометрического напряжения мышц пациенту предлагают смотреть в ту сторону, на которой производится усилие, и перевести взор в противоположную сторону во время расслабления мышц. Движение глазных яблок вверх активирует мышцы, разгибающие туловище, вниз — расслабляет их. В ряде случаев, когда произвольное напряжение мышц нужной области невозможно или нежелательно, изменение направления взора является основным приемом их активации и последующей релаксации. Активность нейронов дыхательного центра сопровождается рит-

мичным напряжени
ния которых можн
целом спокойный в
слабление и растяж
справедливо не для
время выдоха. Точн
добиться максимал
предварительного н
диноключично-сос
тура. Эти законом
суставы. На вдохе
C_{II}–C_{III}, на выдохе
мобилизации и ма
Объектом мануа
человека. Особенно
как корковые и по
жащие центры дви
Активная перестро
приспособление их
цессе тренировки о
щийся сугубо инди
века в разной степ
Однако двигательн
Меняющиеся усло
рост ребенка, длите
хические факторы
вации мышц, не им
еще большей мере
оптимального двиг
но-двигательного а
сти психики и т. д.
Для анализа нар
четанной работы м
качестве синергист
ягодичных мышц
укорочением сгиба
поясничного лорд
кифоза грудного и
мышц — верхних ф
гательного стереот
на слишком высок
тазобедренном суст
щих измененный
ным, но в конечно
альных приемов и
В функциональ
системы поперечно
стуральные, работ
пряжения, при на

мичным напряжением и расслаблением скелетных мышц, степень вовлечения которых можно изменять за счет произвольной регуляции дыхания. В целом спокойный выдох расслабляет скелетную мускулатуру, поэтому расслабление и растяжение мышц производится во время выдоха. Это, однако, справедливо не для всех мышц, например, мышцы живота напрягаются во время выдоха. Точное знание дыхательной синкинезии мышц позволяет врачу добиться максимального расслабления нужной группы мышц без большого предварительного напряжения их. Так, во время выдоха расслабляются грудиноключично-сосцевидная и лестничные мышцы, жевательная мускулатура. Эти закономерности важны и для воздействия на межпозвонковые суставы. На вдохе происходит фиксация в двигательных сегментах C_0–C_I, C_{II}–C_{III}, на выдохе — в C_I–C_{II}, что учитывается для проведения приемов мобилизации и манипуляции.

Объектом мануальной медицины является также *двигательный стереотип человека*. Особенности движений и поз каждого человека определяются тем, как корковые и подкорковые двигательные структуры активируют нижележащие центры движений, например, спинальные механизмы локомоции. Активная перестройка этих движений высшими отделами нервной системы, приспособление их к меняющимся условиям внешней среды создают в процессе тренировки определенный динамический стереотип движений, являющийся сугубо индивидуальным и способным к перестройке у каждого человека в разной степени, отражая пластичность систем регуляции движений. Однако двигательный стереотип далеко не всегда является оптимальным. Меняющиеся условия внешней и внутренней среды (например, быстрый рост ребенка, длительное сидение в нефизиологичной позе, различные психические факторы и т. д.) нередко приводят даже у здоровых людей к активации мышц, не имеющих отношения к конкретному двигательному акту. В еще большей мере это относится к больным, причем на формирование неоптимального двигательного стереотипа влияют не только заболевания опорно-двигательного аппарата, но и патология внутренних органов, особенности психики и т. д.

Для анализа нарушений двигательного стереотипа важно понимание сочетанной работы мышц, вовлекаемых в определенный двигательный акт в качестве синергистов или антагонистов. Например, гипофункция больших ягодичных мышц часто сочетается со слабостью прямых мышц живота и с укорочением сгибателей бедра. Это, в свою очередь, приводит к увеличению поясничного лордоза и наклону таза вперед с компенсаторным усилением кифоза грудного и лордоза шейного отделов позвоночника и перегрузкой мышц — верхних фиксаторов лопатки и головы. Формирование такого двигательного стереотипа может быть вызвано, в частности, ношением обуви на слишком высоком каблуке и неполным разгибанием ноги в коленном и тазобедренном суставах. Анализ причинно-следственных связей, формирующих измененный двигательный стереотип, может быть достаточно сложным, но в конечном итоге дает ключ к рациональному применению мануальных приемов и упражнений.

В функциональном плане в мануальной терапии рассматриваются *две системы поперечно-полосатых мышц*. Одни мышцы, преимущественно постуральные, работающие в режиме длительного постизометрического напряжения, при нарушениях двигательного стереотипа находятся в состоя-

нии гиперактивности, укорочения, повышенного тонуса. Другие, преимущественно «фазические» по своим функциям, чаще становятся вялыми, расслабленными, гипотоничными. Так, укорочение и спазм часто выявляются в икроножных мышцах, ишиокруральных, подвздошнопоясничной, грушевидной, квадратной мышце поясницы, разгибателях спины, мышце, поднимающей лопатку, в мышцах-сгибателях руки и др. Расслабление и гипотония характерны для ягодичных мышц, широких мышц бедра, передней большеберцовой мышцы, мышц живота, нижних стабилизаторов лопатки. Соответственно, задачей лечения является расслабление, растяжение первой группы мышц и активация другой, как во время мануальных воздействий, так и в процессе индивидуально подобранных упражнений.

Это направление, развиваемое мануальной медициной, значительно расширяет ее перспективы и роль в гигиене и профилактике заболеваний. Двигательный стереотип человека начинает формироваться уже в первые годы жизни и зависит от многих факторов нормального развития: наследственности, двигательной активности, питания, психо-эмоционального развития и ряда других. В этом плане важна оценка особенностей двигательного стереотипа отдельного индивидуума и учет их при любой деятельности, сопровождающейся физической активностью. Практически каждый человек сталкивается с рядом факторов, вызывающих изменения уже сформированного двигательного стереотипа. Эти изменения могут быть адаптированными к условиям учебы, труда, спорта, вызванными гиподинамией и т. д. Например, понятны каждому такие двигательные стереотипы, как «походка моряка» или «кавалериста». Легко обнаружить особенности поз и движений, а соответственно и распределение мышечного тонуса у борца, штангиста, швеи-мотористки. Эффективность адаптивно-двигательной перестройки и способность человека вновь изменить рисунок движений после исчезновения причины, вызвавшей перестройку, отличается у разных индивидуумов и зависит от пластичности его центральной нервной системы. Длительное существование неоптимального двигательного стереотипа приводит к перегрузкам и патологическим изменениям в суставах, мышцах и других структурах, вызывая необходимость новых, компенсаторных изменений двигательного стереотипа. Так, длительные умственные занятия и слабое физическое развитие постепенно могут привести к развитию сколиоза позвоночника с типичным перерастяжением одних и укорочением других длинных мышц спины, с возникновением грубых органических изменений в позвоночных двигательных сегментах, требующих длительного и сложного лечения.

Другая причина формирования компенсаторных изменений двигательного стереотипа — различные эндо- и экзогенные заболевания, травмы. Вызываемые ими изменения движений могут быть настолько закреплены на разных уровнях кинестетического анализатора, что стойко, в течение многих лет, сохраняются после излечения вызвавшего их повреждения и в свою очередь становятся причиной различной патологии. В мануальной медицине придается большое значение травматическим поражениям, влекущим за собой приспособительные изменения движений, выясняется анамнез травмы, биомеханическая «цепочка» ответных изменений в опорно-двигательном аппарате и применяются воздействия, устраняющие последовательно главную причину патологических изменений и вторичные нарушения движений.

Еще одним ориги
ся *краниотерапия*. Ф
вите костей черепа
нервной системы в
няется и после око
оболочек головного
ного мозга осущест
черепа, постоянно и
ем краниоспинальны
выделяют более мед
емов ликворных про
ритм, не совпадающ
тока, является собст
системы и связан с
напряжений, натяже
особенно крестец, д
нения взаиморасполо
пример, вследствие
вородинамики, возн
нервов и другой пат
Совершенствован
подвижность костей
восстанавливать их
кранио-сакральной
Итак, физиологи
шей разработки, по
периментальными д
дованиями влияний
функции систем орг
компенсаций. Тем
предлагает новые, э
ных вариантов, ада
стереотипа человека
чение мануальной т
вития ребенка, труд

Еще одним оригинальным направлением мануальной медицины является *краниотерапия*. Физиологическая основа этого учения рассматривает развитие костей черепа, оболочек головного и спинного мозга, центральной нервной системы в их тесной функциональной взаимосвязи, которая сохраняется и после окончания роста индивидуума. Влияние костей черепа и оболочек головного мозга на гемодинамику и метаболизм головного и спинного мозга осуществляется благодаря сохраняющейся подвижности костей черепа, постоянно и ритмично меняющих свое взаиморасположение и объем краниоспинальных пространств. Кроме ритмов сердцебиения и дыхания, выделяют более медленный, с частотой 5–7 в минуту, ритм изменений объемов ликворных пространств и давления цереброспинальной жидкости. Этот ритм, не совпадающий с известными ритмами изменений мозгового кровотока, является собственным, «нутритивным» ритмом центральной нервной системы и связан с насосной функцией глии. В единую систему регуляции напряжений, натяжений мозговых оболочек включается и позвоночный столб, особенно крестец, движения которого подчиняются тем же ритмам. Изменения взаиморасположения и подвижности костей черепа, возникшие, например, вследствие родовой травмы, приводят к нарушениям гемо- и ликвородинамики, возникновению головных болей, дисфункциям черепных нервов и другой патологии.

Совершенствование мануальных способностей улавливать минимальную подвижность костей черепа и крестца, оценивать ритмы этих движений и восстанавливать их с помощью определенных приемов составляет основу кранио-сакральной техники мануальной медицины.

Итак, физиологические основы мануальной терапии требуют дальнейшей разработки, поскольку имеет место разрыв между классическими экспериментальными данными о физиологии мышечного сокращения и исследованиями влияний приемов мануальной медицины на физиологические функции систем организма и механизмы внутрисистемных и межсистемных компенсаций. Тем не менее, мануальная терапия в ее современном виде предлагает новые, эффективные методы функциональной оценки нормальных вариантов, адаптивных и компенсаторных изменений двигательного стереотипа человека и лечения его нарушений. Все больше возрастает значение мануальной терапии для профилактики заболеваний в процессе развития ребенка, трудовой и спортивной деятельности человека.

Глава 15. Изменения физиологических функций при гипокинезии человека в условиях постельного режима

Положительное влияние постельного режима на течение болезней врачам хорошо и давно известно. В то же время далеко не каждый клиницист представляет себе те негативные последствия, к которым приводит нахождение даже здорового человека без активных мышечных движений в горизонтальном положении.

Материалы об изменениях физиологических функций человека во время пребывания в постели от нескольких дней до 6 месяцев получены на здоровых испытуемых-добровольцах. Поэтому происходящие в процессе исследования изменения в различных системах, органах и тканях можно с полной уверенностью отнести только на счет влияния постельного режима. К сожалению, имеющиеся по этой проблеме материалы не всегда позволяют ответить на вопросы, касающиеся физиологических механизмов наблюдаемых явлений. Нередко они носят констатационный характер.

Одной из основных причин изменения физиологических функций у человека, находящегося в горизонтальном положении, служит длительное уменьшение объема мышечной активности. Движения требуют больших затрат энергии. Следовательно, первой реакцией организма на постельный режим будет снижение энерготрат и газообмена.

15.1. Изменения энергетического и газового обмена

Гипокинезия, обусловленная постельным режимом, вызывает длительное и значительное снижение энерготрат. Уменьшение двигательной активности и нахождение человека в горизонтальном положении понижает газообмен в покое и основной обмен. К 20 суткам постельного режима основной обмен снижается в среднем на 10%. Уменьшение энерготрат приводит к снижению потребления кислорода. Урежается дыхание, уменьшаются легочная вентиляция в покое и коэффициент использования кислорода из воздуха, вентилирующего легкие, жизненная емкость легких и их максимальная произвольная вентиляция. Изменения потребления кислорода в условиях основного обмена на протяжении 70 суток гипокинезии показаны на рис. 15.1. Повышение основного обмена в конце периода исследования объясняется возросшим эмоциональным напряжением, вызванным ожиданием окончания постельного режима.

Рис. 15.1. Пот
ног

Около 40% энер
ляются земной гра
ловиях постельного
мов физических наг
человека при его дл
шение энерготрат
рое к 10 дню гипок

Ограничение дв
вследствие сопутст
процессов окислит
летной мышц. Это
ресинтеза АТФ в м
дечной мышцы и
мышц.

Под влиянием
общее количество
их размеры, содер
сокращений, начи
шается активность
$НАДН_2$-дегидроге
ность АТФазы мио
к значительным м
ках, свидетельству
го фосфорилирова
рости распада и си

Снижение энерг
нения в нервно-мы
тельного постельно
выполнении челове
слородного режима
но-сосудистой и не
является значитель
во время выполнен
физической нагрузк

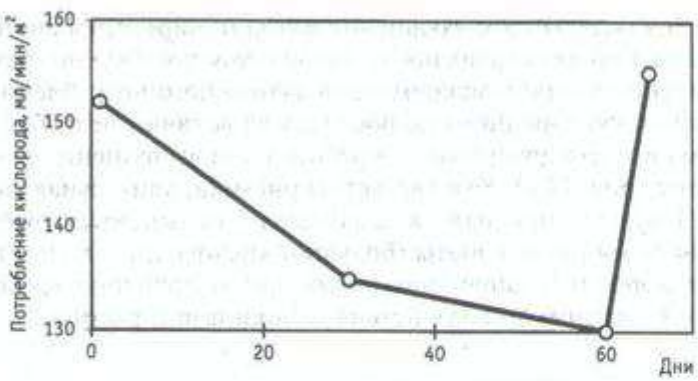


Рис. 15.1. Потребление кислорода на протяжении 70-суточного постельного режима в условиях основного обмена.

Около 40% энерготрат человека в естественных условиях жизни определяются земной гравитацией. Поэтому уменьшение основного обмена в условиях постельного режима обусловливается не только уменьшением объемов физических нагрузок, но и снижением тонуса антигравитационных мышц человека при его длительном горизонтальном положении. Реакцией на уменьшение энерготрат является снижение потребления энергии с пищей, которое к 10 дню гипокинезии уменьшается на 20–25%.

Ограничение двигательной активности человека более чем на 30 суток вследствие сопутствующего понижения энерготрат приводит к торможению процессов окислительного фосфорилирования в клетках сердечной и скелетной мышц. Это, в свою очередь, является причиной снижения скорости ресинтеза АТФ в мышцах, развития функциональной недостаточности сердечной мышцы и уменьшения физической работоспособности скелетных мышц.

Под влиянием длительной (более 30 суток) гипокинезии уменьшается общее количество митохондрий в клетках сердечной и скелетных мышц, их размеры, содержание в них крист. В результате отсутствия мышечных сокращений, начиная с 15 дня гипокинезии, в мышечных клетках уменьшается активность ферментов: снижаются активность фосфорилазы А и Б, $НАДН_2$-дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы и ферментативная активность АТФазы миофибрилл. Следовательно, постельный режим приводит к значительным морфофункциональным изменениям в мышечных клетках, свидетельствующих о нарушении тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования, приводящих, в конечном итоге, к замедлению скорости распада и синтеза богатых энергией фосфорных соединений.

Снижение энергетического обмена, а также морфо-функциональные изменения в нервно-мышечной и сердечно-сосудистой системах в результате длительного постельного режима (3–4 недели) наиболее заметно проявляются при выполнении человеком физических нагрузок. Доказательством ухудшения кислородного режима организма и снижения функциональных резервов сердечно-сосудистой и нервно-мышечной систем в результате постельного режима является значительно больший прирост частоты сердечных сокращений и АД во время выполнения такой же, как и до постельного режима, дозированной физической нагрузки (восхождение на ступеньку или работа на велоэргометре).

Прямым доказательством ухудшения функционирования системы транспорта и утилизации кислорода после 20–30 суток постельного режима являются уменьшение величин максимально возможного потребления кислорода и увеличение кислородного запроса (сумма величин потребления кислорода во время и после дозированной работы) при выполнении равной физической работы (рис. 15.2). Как следует из рисунка, длительная гипокинезия (больше 2–3 недель) приводит к значительно большему потреблению кислорода во время и после работы (больший кислородный долг), то есть увеличивает кислородный запрос организма при выполнении одинаковой, по сравнению с моментом до воздействия гипокинезии, работы.

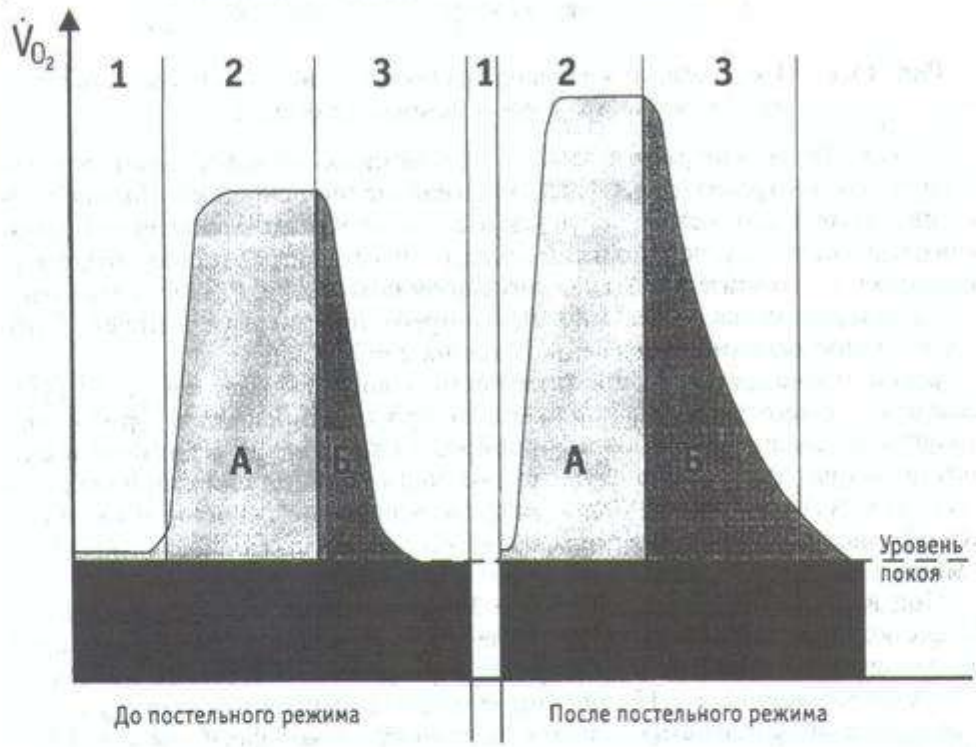


Рис. 15.2. Схематическое изображение изменений в потреблении кислорода (Vo_2) во время и после одной и той же физической нагрузки у одного и того же испытуемого до и после постельного режима.

1. Уровень покоя. 2. Физическая нагрузка. 3. Период восстановления. А — прирост потребления кислорода во время нагрузки, Б — избыточное потребление кислорода после нагрузки (кислородный долг). А + Б = кислородный запрос.

Следовательно, даже сравнительно небольшой (3–4 недели) период гипокинезии в постели вызывает ухудшение газообмена при выполнении дозированной физической работы. Увеличение потребления кислорода на единицу внешней работы свидетельствует о том, что последняя после гипокинезии требует значительно большего напряжения функций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы. Причинами этого могут являться нару-

шения качества окислительных процессов (снижение эффективности процесса сопряжения фосфорилирования с биологическим окислением) в тканях и ухудшение сократительной способности скелетных мышц, приводящее к необходимости включения большего количества двигательных единиц для выполнения одной или той же механической работы.

Таким образом, при длительной гипокинезии прежде всего происходит снижение функции всех волокон скелетных мышц; ослабляется процесс ресинтеза АТФ; уменьшается активность миозиновой аденозинтрифосфатазы; ослабевает дыхательная функция в мышечных клетках, то есть энергетическая регуляция процессов биологического окисления. Возникает как бы «детренированность» основного механизма производства энергии в организме. Снижается активность дыхательных ферментов аэробного окисления ($НАДН_2$-дегидрогеназы и сукцинатдегидрогеназы) и ферментов, принимающих участие в начальных этапах гликолитических процессов (гексокиназ, фосфорилаз и др.). Спектр изоэнзимов меняется в направлении фракций, в большей степени отвечающих на анаэробные пути метаболизма. Снижаются функции внешнего дыхания и основной обмен, уменьшается максимальная величина потребления кислорода, возрастает кислородный запрос на стандартную работу.

В результате длительного нахождения человека в горизонтальном положении кровь в легких перераспределяется в сторону верхушечных зон и их дорсальную часть. Изменение соотношений вентиляции и перфузии кровью различных отделов легких создает предпосылки к длительным застоям крови в дорсальных отделах легких при длительной гипокинезии и, следовательно, развития патологических процессов, особенно на фоне общей астенизации и снижения резистентности организма. Отсутствие систематических периодов резкого усиления дыхания ослабляет функции дыхательных мышц — межреберных, диафрагмы и мышц брюшной стенки. Это приводит не только к снижению вентиляции отдельных участков легких, но и снижает внутрибрюшное давление, необходимое для поддержания тонуса сосудов внутри брюшной полости.

15.2. Влияние гипокинезии на функции опорно-двигательного аппарата

Влияние гипокинезии на функции скелетных мышц. После 3–4-недельного пребывания в постели здоровых молодых людей (испытуемых) их физическая работоспособность (тест на велоэргометре) уменьшалась примерно на 25%, а после 2 месяцев — на 40%. После 2-месячного ограничения движений снижались становая сила мышц спины (на 15–30%), сила кистей (на 10–20%), выносливость к статическим напряжениям (на 10–25%).

После пребывания в постели более 2-х месяцев, помимо значительного уменьшения силы и выносливости мышц ног, рук и туловища, все обследованные люди теряли способность самостоятельно передвигаться и удерживать свое тело при полуприседании на полу. Значительно удлинялось время совершения одиночных движений. Сокращение мышц, особенно ног, сопровождалось резкими болями в них. Все это свидетельствует о том, что гипокинезия в течение 30–70 суток вызывает резкое снижение мышечной работоспособности, возможности самостоятельно передвигаться и совершать даже простейшие двигательные акты.

Гипокинезия нарушает даже элементарные регуляторные механизмы координации движений. После 2-х месяцев постельного режима снижается устойчивость положения тела в вертикальной позе. Амплитуда колебаний общего центра масс тела увеличивается по сравнению с исходной в 1,5–2 раза. Заметные нарушения наблюдаются в таком простом двигательном акте, как ходьба. Возрастает вариабельность длины шагов, уменьшается амплитуда движений в суставах, снижается устойчивость тела при движениях и нарушается плавность движений в голеностопных суставах. Восстановление центральных механизмов управления движениями и элементарных двигательных актов происходит в течение 1-х суток. Однако даже через месяц после постельного режима нет полного восстановления двигательных координаций. С увеличением сроков гипокинезии более 60 суток симптомы нарушения координации движений нарастают.

Уже через 8–10 дней постельного режима тонус скелетных мышц снижается на 10–20%. Наиболее выраженно тонус мышц уменьшается на протяжении первых 2-х недель гипокинезии. После 2-х месяцев постельного режима он стабилизируется на достигнутом уровне. Причиной ослабления мышечного тонуса является снижение гравитационных воздействий на тело человека в горизонтальном положении, ослабление афферентной импульсации от проприорецепторов и, как следствие этого, уменьшение импульсации от мотонейронов передних рогов спинного мозга к тоническим мышечным волокнам.

Снижение возбудимости скелетных мышц, удлинение времени электромеханической задержки, увеличение латентного периода начала мышечного сокращения и фазы нарастания напряжения говорят о том, что при длительной гипокинезии у человека в первую очередь нарушаются функции исполнительного аппарата мышц.

Под влиянием длительной гипокинезии уменьшается объем мышечной массы тела человека. Масса мышц уменьшается как за счет снижения плотности миофибрилл в каждой мышечной клетке, так и вследствие потери жидкости организмом в целом и мышцами в частности.

Прежде всего при постельном режиме происходит уменьшение объема мышц нижних конечностей. Даже после 10 дней постельного режима объем голени уменьшается на 40–80 мл. В камбаловидной мышце голени человека после 4–6 недель гипокинезии достоверно уменьшается объем как красных, так и белых мышечных волокон. По данным электронно-микроскопических исследований, вследствие гипокинезии в мышечных волокнах мышц нижний конечностей происходят структурные изменения сократительного аппарата, проявляющиеся в разобщении миофибрилл и уменьшении их толщины, в их локальном лизисе, утолщении и деструкции полоски «Z». В отдельных волокнах возникают участки некроза.

Помимо структурных изменений мышечных волокон под влиянием гипокинезии происходят изменения в нервно-мышечных синапсах. Через 60 и более суток гипокинезии уменьшались размеры двигательных бляшек, развивались деструктивные изменения в периферических частях двигательного аксона. Структурные изменения в двигательных окончаниях обнаруживались раньше, чем дегенеративные изменения самих мышечных волокон. Следовательно, нарушения иннервации миоцитов предшествовали их дегенерации. Эти структурные изменения лежат в основе периферических меха-

низмов снижения
стельного режи
Итак, в условия
массы тела, в основ
После 40–50 суто
шечных волокон в
трация мочевины
мочевины, мочево
выражены в случа
что в мышцах чело
значительно сниж
риллярных белков
Снижение соде
замедления интен
ствия сокращений
также уменьшени
деятельности осла
клетки. За счет сн
тез белка по схеме
Для синтеза бе
роидные гормоны
к снижению функ
же способствует з
за белков приводи
том числе и ферм
уменьшает энерге
клеток других орг
Влияние гипоки
сти во время пост
тых костей. Исче
вещества. Гипоки
плотность их ком
роста костей в дли
нической нагрузк
результате отсутст
нических нагрузо
мышечной активн
медляя этим самы
При длительно
массы тела и скеле
20–40-суточной г
уменьшается прим
контролем. Даже
чатых костей (на
щадь компактного
ного слоя (на 15–
Плотность кос
щегося в кристал
постели минерал

низмов снижения физической работоспособности человека вследствие постельного режима.

Итак, в условиях постельного режима происходит уменьшение мышечной массы тела, в основном, за счет снижения содержания белков скелетных мышц. После 40–50 суток гипокинезии в результате прекращения сокращений мышечных волокон в них снижается содержание белка и повышается концентрация мочевины и креатинина в сыворотке крови. Возрастают экскреция мочевины, мочевой кислоты, креатинина и креатина с мочой. Эти изменения выражены в случае, когда гипокинезия превышает 1 месяц. Это доказывает, что в мышцах человека происходит распад белков. Уже к 30 дню гипокинезии значительно снижается содержание как саркоплазматических, так и миофибриллярных белков в трехглавой и четырехглавой мышцах ног.

Снижение содержания белков происходит из-за усиления их распада и замедления интенсивности процесса синтеза. В условиях длительного отсутствия сокращений скелетных мышц и интенсивного распада макроэргов, а также уменьшения потребности «пластического обеспечения» мышечной деятельности ослабевает периодическая стимуляция генетического аппарата клетки. За счет снижения потенциала фосфорилирования замедляется синтез белка по схеме ДНК→РНК→белок.

Для синтеза белков необходимы гормоны роста, инсулин и половые стероидные гормоны. В то же время длительный постельный режим приводит к снижению функций гипофиза и коры надпочечников. Этот механизм также способствует замедлению скорости синтеза белков. Угнетение биосинтеза белков приводит к снижению содержания белков-ферментов в тканях, в том числе и ферментов окислительного ряда. Последнее, в свою очередь, уменьшает энергетический потенциал не только мышечных клеток, но и клеток других органов и тканей.

Влияние гипокинезии на костный аппарат. Снижение мышечной активности во время постельного режима приводит к сглаживанию рельефа трубчатых костей. Исчезает систематичность в расположении трабекул губчатого вещества. Гипокинезия замедляет развитие костей, уменьшает толщину и плотность их компактной структуры. Основными причинами замедления роста костей в длину и толщину является прекращение вертикальной механической нагрузки на них и уменьшение тяги сухожилий на надкостницу в результате отсутствия мышечных сокращений. Помимо вертикальных механических нагрузок и действия мышечной тяги, выключение или снижение мышечной активности вызывает ослабление кровотока в костной ткани, замедляя этим самым ее развитие и снижая скорость регенерации после травм.

При длительном постельном режиме одновременно со снижением общей массы тела и скелетных мышц происходит уменьшение массы костей. После 20–40-суточной гипокинезии толщина кортикального слоя диафиза бедра уменьшается примерно на 10%, а через 100 суток — на 25% по сравнению с контролем. Даже после 30-суточной гипокинезии уменьшается длина трубчатых костей (на 2–3%), толщина кортикального слоя (на 10–15%), площадь компактного вещества (на 10%). Наибольшее истончение кортикального слоя (на 15–25%) происходит в средней части диафиза.

Плотность костей зависит, в основном, от количества кальция, содержащегося в кристаллах гидрооксиапатита. Уже после 15 суток пребывания в постели минеральная насыщенность костей уменьшается на 5–10%. При

гипокинезии процессы деминерализации развиваются не только в тех участках костей, которые при хождении испытывают наибольшие нагрузки (например, в пяточной кости), но захватывают всю костную ткань в целом, хотя в наибольшей степени проявляются в местах, испытывающих более значительные нагрузки в повседневной жизни.

За период 60–70 суток постельного режима кости человека теряют около 120 г фосфорно-кальциевых солей (из 1500–1700 г их общего количества). К концу 120 суток выделение кальция с мочой увеличивается в 1,5–2 раза. Потеря такого количества солей еще не является угрожающей для опорно-двигательного аппарата. У больных, длительно находящихся в положении лежа, потеря кальция отдельными костями может составить 50–60%. При такой деминерализации уже могут возникнуть нарушения в опорно-двигательном аппарате, вплоть до искривления и даже переломов костей.

Итак, постельный режим у человека вызывает угнетение остеогенеза, снижает скорость обновления фосфорно-кальциевых солей в минеральной фазе костной ткани, уменьшает плотность костей, приводит к их деминерализации.

Гипокинезия вызывает выраженные изменения как макроструктуры, так и особенно микроструктуры костей. Значительно уменьшается общее количество костных балок, истончается кортикальный слой, возникает отчетливый остеопороз. Уменьшается количество остеоцитов, ухудшается васкуляризация костей, нарушается правильная организация микроструктурных элементов остеонов. Следовательно, в условиях отсутствия нагрузки на кости и мышечных сокращений процессы деструкции, диссимиляции в костях, как и в других органах, начинают преобладать над процессами, направленными на сохранение структуры костной ткани.

Длительная гипокинезия человека приводит к увеличению выхода кальция из его основного депо в костной ткани и соответствующему увеличению его содержания в крови и моче. При сниженном поступлении кальция с пищей даже кратковременная (15 суток) гипокинезия в постели приводит к увеличению его выведения с мочой в 2–2,5 раза. При обычной диете к концу 1-го месяца постельного режима выведение кальция с мочой и калом увеличивается на 30–40%. Наибольшее повышение содержания кальция в крови (на 30–50%) происходит в первые 3–4 недели постельного режима. За сутки с мочой терялось до 1 г кальция. За 2 месяца его общая потеря составляет около 25–30 г. При 120-суточной гипокинезии выведение кальция из организма увеличивается в 2–2,5 раза.

При остеопорозе, возникающем вследствие гипокинезии, когда плотность костной ткани уменьшается на 30–50%, возможны патологические переломы. Учитывая, что потери кальция организмом при постельном режиме равны примерно 0,5–1,4% в месяц, легко рассчитать, что после 20–40 месяцев постельного режима при возобновлении обычной нагрузки на кости у человека могут возникнуть патологические переломы костей.

Мышечные сокращения в позе лежа, сидение в кресле в течение 8 часов в сутки снижают выведение кальция с мочой. Однако почти полная нормализация кальцийуреза происходит лишь при нахождении человека в вертикальной позе не менее 3-х часов в сутки. Отсюда следует, что давление, прикладываемое к скелету вдоль его длинной оси, является важным условием развития костей и их заживления после травмы, а также нормального обмена кальция в организме.

Выход кальция из его депо в костной ткани не только снижает прочность костей. Ионы кальция участвуют в регуляции целого ряда физиологических и биохимических процессов: в сокращении скелетных мышц и сердца, в возникновении и проведении возбуждения, в свертывании крови и т. д. Поэтому повышенное содержание кальция в крови, а значит, и в межклеточной жидкости и в самих клетках, может способствовать развитию ряда негативных процессов. При наличии повышенного содержания в крови липидов и холестерина возможно усиление импрегнации стенок сосудов кальцием и ускорение развития атеросклероза. Повышенное содержание кальция в моче может способствовать образованию почечных камней. Кальций, проникающий внутрь митохондрий, приводит к разобщению окисления и фосфорилирования. Следовательно, повышенное содержание кальция в межклеточном пространстве может влиять на важнейший биоэнергетический процесс, снижая скорость ресинтеза АТФ. Все это говорит о том, что процесс, начавшийся в костях скелета под влиянием гипокинезии, имеет далеко идущие последствия и оказывает влияние на многие физиологические функции, вплоть до внутриклеточного и молекулярного уровня.

Влияния гипокинезии на метаболизм костной ткани состоят в следующем. Составными частями костей являются белок коллаген и кристаллы гидрооксиапатита $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. В обычных условиях жизнедеятельности развитие костей заключается в образовании органической основы (коллагена) и пропитывании ее солями кальция. Во время гипокинезии вследствие отсутствия нагрузки на костный аппарат происходит обратный процесс — снижение синтеза или деструкция белка коллагена и растворение солей кальция. Щелочная фосфатаза, содержание которой зависит от активности остеобластов, регулирует образование волокнистых фибриллярных белков (коллагена) и перенос иона фосфорной кислоты от эфира к органической основе костной ткани. При действии на организм гипокинезии в резорбции костей принимает участие фермент кислая фосфатаза, гидролизирующая гексофосфорные эфиры. К концу 30 дня гипокинезии в костях снижается содержание щелочной фосфатазы и увеличивается кислой фосфатазы. Это приводит к разрушению структуры коллагена, ускорению выведения фосфора из костей, снижению скорости включения кальция в костную ткань. Все эти факты свидетельствуют о значительном изменении метаболизма костной ткани, приводящему к резорбции костей.

Механизм этих нарушений заключается в следующем. При переходе человека в горизонтальное положение снижается афферентная импульсация с многочисленных нервных окончаний и рецепторов, расположенных в надкостнице, сухожилиях, мышцах, в области сосудов и в самой кости. Уменьшение этой импульсации, а также отсутствие мышечных сокращений приводят к трофическим изменениям в костной ткани, обусловленным уменьшением кровоснабжения кости, снижением окислительных процессов в ее клетках и процессов белкового и минерального обмена.

Кроме того, при деформации костной пластины на ее поверхности образуется электрический заряд, пропорциональный величине нагрузки и силе деформации. Рост кости усиливается в местах, где преобладают отрицательные заряды. В области положительных зарядов, напротив, происходит деструкция костной ткани. В условиях длительной гипокинезии при отсутствии нагрузки на костный аппарат деформации костей не происходит. Поэтому

прекращается возникновение постоянно меняющих свое направление электрических импульсов в костных пластинах. Замедляется работа своеобразного «электрического насоса», обеспечивающего приток и перемещение заряженных молекул, ионов минеральных веществ. Нарушается стыковка между молекулами белков и кристаллами гидрооксиапатита. Все это также способствует разрушению костной ткани.

15.3. Влияние длительного постельного режима на функции сердечно-сосудистой системы

При снижении уровня физической активности (постельный режим человека) уменьшаются запросы организма на кислород, энергетические субстраты и продукты структурного обеспечения мышц. Снижается метаболизм мышечной ткани. В ответ на замедление энергетического обмена, а также снижение гидростатического давления в сосудах нижней половины тела происходят значительные изменения в кардио- и гемодинамике.

Влияние гипокинезии на функции сердца. *Изменения показателей работы сердца.* По мере увеличения сроков постельного режима человека возрастает ЧСС. После 10 дней гипокинезии ЧСС увеличивается на 10–20 уд./мин. К 30 дню постельного режима ЧСС становится больше на 20–25 уд./мин. Следовательно, наибольший прирост ЧСС происходит на первых 5–6 неделях постельного режима. Далее она меняется несущественно. Убедительных данных о механизмах увеличения ЧСС при гипокинезии нет.

В результате постельного режима у здоровых лиц изменяются рефлекторные воздействия на ритм сердечной деятельности. Так, в частности, при ортопробе, при которой в норме в ответ на изменение положения тела из горизонтального на вертикальное и, соответственно, уменьшение ударного и минутного объема крови (примерно на 30%), за счет активации симпатической нервной системы, усиливающей деятельность сердца и повышающей тонус сосудов нижних конечностей, АД удерживается у здоровых людей практически на исходном уровне вследствие увеличения ЧСС на 15–20 уд./мин. После 5–10-суточной гипокинезии при примерно таких же величинах МОК при ортопробе для поддержания АД на том же уровне ЧСС возрастала уже на 60–70 уд./мин. После 30–60-суточного постельного режима ЧСС при ортопробе увеличивалась на 70–80 уд./мин, достигая 140–145 уд./мин. После 30 суток постельного режима менее выражено замедление ЧСС при глазо-сердечном парасимпатическом рефлексе Ашнера. Эти данные, а также результаты ортопробы свидетельствуют о том, что при гипокинезии снижаются отрицательные хронотропные реакции сердца и повышаются положительные, что обусловлено, вероятно, уменьшением тонуса парасимпатической и активацией симпатической нервной системы.

При длительном постельном режиме у здоровых лиц происходит, как правило, уменьшение ударного объема (УО) сердца. Вместе с отмеченным выше увеличением ЧСС это свидетельствует о снижении экономичности деятельности сердца. Наиболее интенсивно УО снижается на первой неделе постельного режима (на 20–30%). К концу 20–30-суточной гипокинезии УО остается сниженным на 20–25%. В ответ на уменьшение УО к концу 30 суток постельного режима МОК также становится меньше на 20–30%.

При переходе человека из вертикального в горизонтальное положение показатели работы сердца и гемодинамики меняются в несколько этапов. Сразу после принятия горизонтального положения тела происходит увеличение притока крови к сердцу от нижней половины туловища и увеличение центрального объема крови. В короткий переходный период УО и МОК увеличены. По мере удлинения сроков гипокинезии раздражение механо- и волюморецепторов сердца и сосудов вызывает рефлекторное повышение тонуса артериальных и венозных сосудов, уменьшающее объем сосудистого русла и ОЦК. Все это приводит к тому, что УО и МОК достигают не только исходных величин, но даже снижаются, приходя в соответствие со сниженными запросами организма на кислород и новым состоянием гемодинамики, обусловленным снижением гидростатического давления крови в нижней половине туловища и увеличением его в области сосудов шеи и головы.

Гипокинезия при постельном режиме изменяет фазовую структуру сердечного цикла. К 20 суткам гипокинезии уменьшается продолжительность общей и механической систолы. Увеличивается электрическая систола. Возрастают длительности периода напряжения, фазы асинхронного и изометрического сокращения желудочков. Удлинение фазы асинхронного сокращения желудочков свидетельствует об изменениях метаболизма в миокарде, влияющих на скорость распространения возбуждения по сердечной мышце. Это связано с изменением скоростей входа и выхода ионов Na^+ и Ca^{++} в саркоплазму кардиомиоцитов. Укорачивается период изгнания крови. Снижаются начальная скорость повышения внутрижелудочкового давления и средняя скорость опорожнения желудочков. Все эти изменения говорят о том, что даже при 20–30-суточном постельном режиме у здорового человека ухудшаются функции сокращения и расслабления сердечной мышцы. Такой тип фазовых изменений сердечного цикла характерен для синдрома функциональной гиподинамии сердца.

При длительном нахождении на постельном режиме у здорового человека изменения фаз сердечного цикла аналогичны синдрому, наблюдаемому клиницистами у больных кардиосклерозом, инфарктом миокарда, ишемической болезнью, то есть тогда, когда имеются нарушения функции сокращения миокарда. Этот же синдром имеет место и у здоровых лиц при снижении уровня физической активности, приводящего к детренированности. Более того, этот синдром встречается даже у тренированных спортсменов в состоянии покоя.

Изменения метаболических и электрических процессов в сердечной мышце во время гипокинезии проявляются при электрокардиографических исследованиях (ЭКГ). Через 30–100 суток гипокинезии происходят позиционные изменения оси сердца. Угол альфа комплекса QRS отклоняется влево, достигая максимума (40°) к 100-му дню (до исследования — 58°). Угол альфа зубца Т, напротив, проявлял тенденцию к отклонению вправо. Уже при 50–60-суточной гипокинезии у здоровых лиц имеет место замедление внутрипредсердной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости по правой ножке Гиса.

Наиболее выраженные изменения происходят со стороны зубцов R и Т. Амплитуда зубцов R и Т уменьшается, иногда зубец Т в aVF даже сглаживается или становится отрицательным. Высота зубца Т в стандартных отведениях и особенно в грудном V_6 уменьшается, а в V_1 — увеличивается.

Синдром $T_{V_1} > T_{V_6}$ становится положительным. Именно такое соотношение зубцов Т является типичным для гипокинезии. Типично также снижение амплитуды зубца R во всех отведениях начиная с 60-х суток постельного режима. Наибольших значений снижение зубца R достигает к 120 суткам постельного режима.

На протяжении 60 суток постельного режима происходят периодические изменения положения сегмента ST, который сдвигается ниже изоэлектрической линии в III стандартном отведении или выше изоэлектрической линии в aVL и V_{1-4} отведениях. У всех лиц ухудшается процесс реполяризации.

Итак, при гипокинезии у здорового человека происходят выраженные изменения ЭКГ, знать о которых врачу необходимо для правильной оценки состояния различных больных, длительное время вынужденных находиться в лежачем положении. Эти изменения отражают возникающие замедления проведения возбуждения в миокарде, замедление процесса реполяризации, развитие диффузных нарушений обменных процессов в сердечной мышце.

Один из механизмов отмеченных нарушений может быть связан с нарушением электролитного баланса в организме человека. Биоэнергетические изменения в клетках мышечной и костной тканей, вызванные гипокинезией, увеличивают содержание в сыворотке крови ионов Na^+ и Ca^{++}, вызывая, в свою очередь, отмеченные выше изменения на ЭКГ. Кроме того при гипокинезии в результате ослабления процессов ресинтеза АТФ замедляется, вероятно, и транспорт Ca^{++} к миофибриллам и его выход против концентрационного градиента из цитоплазмы миокардиальных клеток в полость продольных трубочек саркоплазматического ретикулума и в экстрацеллюлярное пространство. Это также приводит к ухудшению функции сокращения и расслабления миокарда.

Морфологические и биохимические изменения в сердечной мышце в условиях постельного режима. При гипокинезии у человека происходит уменьшение массы и размеров сердца как во время диастолы, так и во время систолы. На 18–30% снижается общая площадь сердца, определяемая на рентгенокимограммах.

Снижение массы сердечной мышцы при гипокинезии обусловлено нарушениями белкового обмена. Об этом свидетельствует тот факт, что уже на 2–5 день гипокинезии начинает снижаться скорость включения меченого S^{35} метионина в белок мышечных волокон левого желудочка. На 15, 30 и 100 сутки гипокинезии она уменьшалась соответственно на 27, 39 и 60%. Во время гипокинезии содержание SH-групп белковых молекул кардиомиоцитов также снижалось. Все эти данные показывают, что постоянное уменьшение нагрузки на сердечную мышцу вызывает нарушения синтеза белка в миокарде. Снижение скорости процессов синтеза белковых молекул в кардиомиоцитах связано с уменьшением интенсивности функционирования миокарда. Это, в свою очередь, создает недостаточность основных продуктов распада АТФ и креатинфосфата (КФ) — АДФ, креатина (Кр) и неорганического фосфора (Фн). То есть снижается потенциал фосфорилирования. Считается, что при интенсивной работе мышцы потенциал фосфорилирования, или отношение $\frac{[АДФ]\cdot[АМФ]\cdot[Кр]\cdot[Фн]}{[АТФ]\cdot[КФ]}$ возрастает. Это является стимулом для активации генетического аппарата и усиления синтеза белка как в скелетных мышцах (эффекты физической тренировки), так и в сердечной

при их интенсивной работе. С усилением структурного обеспечения функции сердца его масса нарастает. При гипокинезии мы имеем обратную картину. Потенциал фосфорилирования снижается, так как нет интенсивного и систематического распада АТФ и КФ. В результате синтез белка происходит не в том объеме, как это имеет место при сохранении физических нагрузок и, следовательно, нагрузки на сердце.

Сказанное подтверждается опытами на животных. Во время 100-суточной гипокинезии на 60 сутки эксперимента эндогенное дыхание кусочков ткани миокарда снижается примерно на 40%. Поглощение O_2 миокардом уменьшается на 17%. Уровень фосфорилирования в ткани сердца уменьшался почти вдвое. Эти нарушения окислительного фосфорилирования коррелируют с изменениями ультраструктуры митохондрий и саркоплазматического ретикулума в кардиомиоцитах. После односторонней ваготомии у собак, приводящей к нарушению трофики миокарда, потенциал фосфорилирования снижается в 3 раза. Суммарная РНК сырой массы сердца уменьшается на 23%. Вероятно, ослабление парасимпатических влияний на сердце при длительной гипокинезии человека (приводящее к заметному учащению ЧСС) также приводит к нарушениям его трофики, ингибирующим синтез белка.

Как уже отмечалось при длительном постельном режиме увеличивается концентрация ионов Ca^{++} в крови и в моче. Это приводит к повышению концентрации ионов Ca^{++} в межклеточном пространстве, в саркоплазме, около миофибрилл и в саркоплазматическом ретикулуме. Если в этом случае «кальциевый насос» не успевает откачивать из межфибриллярного пространства вошедший туда при сокращении Ca^{++}, то каждое последующее сокращение будет происходить на фоне несколько избыточной концентрации Ca^{++} в межфибриллярном пространстве, а значит, на фоне неполного расслабления сердечной мышцы. Возникает синдром «неполной диастолы» сердца. Итак, повышенная концентрация ионов Ca^{++} в крови, межклеточном пространстве и в самих кардиомиоцитах представляет собой отрицательный факт, ухудшающий нормальные процессы сокращения и расслабления сердечной мышцы.

Функциональные нарушения деятельности сердца, вызванные длительным снижением физической нагрузки и горизонтальным положением тела, имеют под собой выраженные изменения микроструктуры миокарда. Эти изменения обнаружены в основном, в опытах на животных, для которых иммобилизационная гипокинезия представляет собой значительный стрессогенный раздражитель. Кроме того, у животных при гипокинезии отсутствуют реакции системы кровообращения, обусловленные переводом в горизонтальное положение и изменением условий гидростатической нагрузки.

Исследования ультраструктуры миокарда крыс при гипокинезии показали, что прежде всего происходят изменения, находящие свое отражение в реакциях трофического аппарата клеток миокарда. Они проявляются в нарушениях транспортных систем саркоплазматического ретикулума и Т-системы. Уменьшаются количество митохондрий, их размеры, количество крист, плотность их матрикса. Все это указывает на нарушение структур, обеспечивающих окислительное фосфорилирование в клетках. Увеличение содержания в клетках липидов говорит об усилении липидного обмена. В миофиб-

риллах и вокруг них возникает отек, нарушается целостность отдельных волокон, уменьшается их количество, отдельные миофибриллы разволокняются, теряется правильная исчерченность волокон, их разделение на саркомеры.

В околоядерной зоне и в самом ядре изменяются равномерность распределения хроматина, целостность и форма ядерных мембран. Утончается прилежащий слой саркоплазмы и уменьшается количество митохондрий в приядерной зоне. Это свидетельствует об уменьшении синтезирующих возможностей генетического аппарата клеток и снижении синтеза РНК на матрицах ДНК в ядре клетки. Повышенное число лизосом увеличивает способность расплавлять клеточные структуры.

Нарушается структура капилляров миокарда, увеличивается их проницаемость. На электронномикроскопических фотографиях капилляров левого и правого желудочков сердца крыс уже на 10 день гипокинезии отмечаются отечные эндотелиальные клетки. В их цитоплазме почти полностью исчезают цитогранулы. Митохондрии приобретают округлую, неправильную форму с меньшим числом крист. Базальная мембрана капилляра становится рыхлой. По мере нарастания сроков гипокинезии нередко наблюдается ее утолщение. К 30–40 дню гипокинезии промежутки между 2-мя соседними клетками эндотелия увеличиваются почти вдвое.

Вместе с тем, по мере удлинения сроков гипокинезии более 30–40 суток в клетках миокарда начинают прослеживаться и некоторые компенсаторные реакции. В клетках появляются мелкие зерна гликогена — субстрата анаэробного гликогенолиза. Увеличиваются в размерах канальцы саркоплазматического ретикулума и Т-системы. Возрастает число митохондрий, нередко сгруппированных в «колонии». Появляются «гигантские» митохондрии, возникают инвагинаты ядерной оболочки. Эти компенсаторные реакции направлены на сохранение структуры органа и его достаточное обеспечение энергией и продуктами метаболизма. Однако, несмотря на развитие процессов компенсации, начиная со 2-го месяца гипокинезии, процесс дезадаптации неуклонно прогрессирует, приводя к менее совершенному структурному и метаболическому обеспечению деятельности сердца и к существенному снижению его функциональных резервов. Ухудшению функций сердца способствует также замещение части его рабочих структур на соединительнотканные коллагеновые волокна.

Влияние гипокинезии на гемодинамику. Под воздействием гипокинезии системное АД обычно меняется незначительно. К 20-м суткам постельного режима на 4–5% снижается систолическое АД. Диастолическое АД имеет тенденцию к повышению. Среднее АД вначале снижается, а затем возвращается к величинам, близким к исходному уровню. При увеличении сроков постельного режима до 60 и даже 120 суток АД меняется аналогичным образом и, в основном, не выходит существенно за пределы физиологической нормы.

Регионарное сосудистое сопротивление в голени во время постельного режима возрастает. Повышение тонуса сосудов, а также их структурные изменения в процессе длительной гипокинезии приводят к значительному (в 1,5–2 раза) уменьшению максимальной пропускной способности сосудов голени, то есть способности сосудов максимально расширяться при физиологических воздействиях (например, мышечные сокращения).

Таким образом, длительный постельный режим приводит к существенному повышению тонуса магистральных артериальных сосудов мышечного типа. Тонус сосудов сопротивления увеличивается в значительно большей мере в ногах, чем в руках. Более выраженное увеличение тонуса артериальных сосудов нижней половины туловища способствует уменьшению общей емкости сосудистого русла этой части тела при гипокинезии в горизонтальном положении тела. В целом, усиление тонического напряжения сосудистой стенки артерий, артериол и вен нижней половины туловища способствует перераспределению объемов крови между нижней и верхней частями тела человека в положении лежа и является одним из механизмов регуляции соответствия между массой циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла. В положении лежа вся нижняя часть тела с огромной массой бездеятельной мускулатуры существенно снижает запросы на кислород и, следовательно, на кровоток. Кроме того, происходит перемещение 30—40% объема крови в верхнюю половину туловища. При этом сосудистая емкость нижней части тела уменьшается.

Точные физиологические механизмы увеличения тонуса артериальных сосудов не ясны. Вероятно, в условиях значительного снижения гидростатического давления в сосудах нижней половины туловища, а значит и уменьшения интрамурального давления, повышение тонуса сосудистой стенки и регионарного сопротивления сосудов возможно лишь при заметной активации адренергической импульсации по симпатическим постганглионарным волокнам, иннервирующим гладкие мышцы сосудов.

Морфологические изменения артериальной сосудистой стенки под влиянием гипокинезии обусловлены нарушениями обмена липидов и кальция, вызванными длительным ограничением физической активности. У человека в условиях 120-суточного постельного режима происходит повышение содержания в сыворотке крови липидов, холестерина и β-липопротеидов. Содержание холестерина возрастает также в мышце сердца, в печени, в скелетных мышцах и в головном мозге. Видимо, при ограничении физической активности возрастает роль липидов как энергетического субстрата. Повышением интенсивности липолиза можно объяснить уменьшение общего содержания жира в его депо в организме при длительной гипокинезии. Усиленный распад жиров приводит к образованию избыточных количеств ацетилкоэнзима-А, который при данных условиях может переключаться на синтез холестерина. Это обстоятельство и является одной из причин отмечаемого прогрессирующего увеличения содержания холестерина в крови и в тканях. Этот факт обусловлен также замедлением процессов окисления углеводов и окисления и выведения из организма холестерина. Повышение содержания в крови и тканях липопротеидов и холестерина приводит к склеротическим изменениям сосудистой стенки. С удлинением сроков гипокинезии происходят выраженные атеросклеротические изменения стенки аорты, коронарных сосудов и миокарда. В исследованиях на животных показано, что через 2 недели гипокинезии в аорте начинаются микроскопические изменения в виде шероховатости интимы и появления бляшек. Через 140 дней гипокинезии усиливается пролиферация субэндотелиальных клеток. Под эндотелием появляются светлоокрашенные участки с включением капелек жира. Местами над бляшками происходит отслойка эндотелия. В некоторых участках субэндотелиальный слой истончен. В дальнейшем именно в этих участках

происходит разрыв эндотелия и образование язвочек. Важно отметить, что начальные изменения выявляются в течение 1–2 недель обездвиживания животных, а затем они прогрессируют. В нарушенные по структуре и погибшие клетки, содержащие повышенное количество жиров, откладываются соли кальция, концентрация которых в крови увеличена. Эти данные доказывают возможность развития атеросклероза в различных, в том числе и коронарных, сосудах при гипокинезии без введения экзогенного холестерина.

Кроме всего прочего, начиная с 15 суток происходит повышение тромбообразующих свойств крови, достигающее максимальной величины к 70 суткам постельного режима. На 70–100 сутки понижается фибринолитическая активность крови. Видимо, этим и объясняются наблюдаемые в некоторых исследованиях свежие пристеночные тромбы.

Таким образом, в артериальных сосудах под влиянием гипокинезии происходят изменения, связанные с нарушением жирового и кальциевого обмена в организме. При этом могут также образовываться токсические продукты перекисного характера (эпоксиды, кетоны, оксикислоты). Неблагоприятное действие этих продуктов на организм проявляется в нарушении синтеза нуклеиновых кислот, изменении клеточного деления, повреждении хромосом, оболочек митохондрий, микросом и лизосом со всеми вытекающими отсюда последствиями. Данные, полученные на животных, показали, что через 2 месяца гипокинезии содержание в организме токсичных пероксидов становится выше физиологической нормы. Следовательно, при полном ограничении движений, кроме обычных процессов, способствующих развитию атеросклероза сосудов и тканей, создаются предпосылки к накоплению токсических перекисных соединений и усилению деструктивных изменений в сосудах.

Помимо артериальных, значительные изменения при гипокинезии происходят и в состоянии венозных сосудов. В условиях пребывания человека в горизонтальном положении устраняется давление гидростатического столба крови, находящейся в магистральных сосудах тела. При вертикальном положении тела это давление в артериальных и венозных сосудах стоп на 90–100 мм рт. ст. превышает давление в этих сосудах в горизонтальном положении тела. Следовательно, в вертикальном положении вены ног испытывают постоянное и достаточно высокое гидростатическое давление. Тонус венозных сосудов и их просвет в вертикальной позе зависит от нейрогенных, гуморальных и метаболических влияний на гладкомышечные клетки их стенки, а также тонуса и напряжения окружающих вены скелетных мышц. В обычных условиях большое значение в предотвращении чрезмерного растяжения венозных сосудов и облегчении возврата крови к сердцу имеет работа «мышечного насоса» при периодических сокращениях мышц ног.

При гипокинезии в горизонтальном положении весь этот комплекс регуляторных воздействий нарушается. Это приводит к тому, что при длительной гипокинезии тонус венозных сосудов значительно снижается. Существенно возрастает растяжимость вен при дозированном повышении в них давления. Помимо объективных данных, об этом говорят выраженный цианоз кожи нижних конечностей при длительном лежании, а также существенное увеличение объема ног при вставании даже после 12-суточной гипокинезии.

Уменьшение тонуса венозных сосудов связано со снижением реакции венозной стенки на норадреналин, а также с нарушением синтеза эндогенного норадреналина в концевых веточках симпатических постганглионарных нервов. Кроме того, в условиях гипокинезии значительно ослабевает собственный тонус всех мышц тела и, особенно, мышц нижних конечностей. Следовательно, уменьшается и давление мышц на расположенные в них венозные сосуды. Последнее также способствует снижению тонуса вен и увеличению их емкости. Изменения емкости венозного русла во время гипокинезии имеют важное значение в процессах нарушения гемодинамики в условиях постельного режима. Однако детально вопросы венозной гемодинамики при гипокинезии практически не изучены.

Значительные изменения во время гипокинезии происходят в системе микроциркуляции. Исследования капилляров ногтевого ложа показали, что начиная с 20—40-х суток постельного режима происходит увеличение числа функционирующих капилляров, а также спазм артериальной и венозной частей микрососуда. После 100 дней гипокинезии резко уменьшается число функционирующих капилляров и значительно усиливается спазм их венозной и артериальной частей. При этом капиллярное кровообращение в верхних конечностях под влиянием гипокинезии изменялось меньше, чем в нижних.

Начиная с 20—40-х суток гипокинезии возрастают проницаемость и ломкость кожных капилляров. Повышается коэффициент капиллярной фильтрации в мышцах голени. Гипокинезия понижает прочность капилляров и мелких артериол не только в коже, но и в других органах.

Ухудшению микроциркуляции при гипокинезии способствуют изменения реологических свойств крови. Возрастает динамическая вязкость крови, снижается ее текучесть, увеличивается агрегация и адгезивность форменных элементов, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, снижается суспензионная стабильность крови.

При постельном режиме уменьшается величина регионарного кровотока в голени (на 30%). На 30% уменьшается локальный кровоток в коже предплечья. На 20—30% снижается напряжение кислорода в коже, и на 25% падает скорость его потребления. Скорость потребления O_2 понижается по мере удлинения сроков постельного режима. В основе наблюдаемых функциональных изменений лежат структурные нарушения стенки капилляров, обусловленные постельным режимом. По данным электронномикроскопических исследований микроциркуляторного русла животных в условиях гипокинезии, в антигравитационных мышцах, начиная с 5-го дня опыта, расширяется просвет капилляров и венул, усиливается пиноцитоз в клетках эндотелия, возникает их набухание, разрыхление базальной мембраны и основного вещества соединительной ткани, увеличиваются межклеточные промежутки. После 14 суток все эти атрофические и дистрофические изменения в стенках микрососудов резко прогрессируют. Развивается периваскулярный склероз и венозный застой.

Таким образом, в самых различных участках микрососудистого русла — в коже пальцев и предплечья, в мышцах ног, в конъюнктиве глаза, в брыжейке, в слизистой желудка, в сердце и др. при гипокинезии развиваются неблагоприятные нарушения функционального и морфологического характера.

Механизмы изменений в сердечно-сосудистой системе при длительном постельном режиме. При длительном постельном режиме первой причиной

изменений в системе кровообращения является постоянное отсутствие интенсивной мышечной деятельности. Это приводит к уменьшению энерготрат и запросов на кислород, а следовательно, к ослаблению работы сердца и структурно-функциональным изменениям в сосудистой системе. Второй причиной служит снижение гидростатического давления в нижней половине тела и перераспределение крови из нижней части тела в верхнюю при переходе из вертикального в горизонтальное положение. И, наконец, третьей причиной является снижение тонуса всех мышц тела и напряжения мышц, обеспечивающих вертикальную позу человека.

В вертикальном положении к давлению, создаваемому работой сердца, присоединяется величина гидростатического давления столба крови, повышая артериальное и венозное давление в сосудах ног на 50–100 мм рт. ст. и снижая его на 20–30 мм рт. ст. в сосудах головы. В вертикальном положении тела человека структурные, миогенные, нейрогенные и гуморальные механизмы, регулирующие просвет артериальных и венозных сосудов, обеспечивают поддержание нормального уровня АД, несмотря на депонирование около 30% МОК в нижней половине туловища и затруднения венозного возврата.

При переходе человека в горизонтальное положение крупные магистральные сосуды располагаются перпендикулярно к вектору земной гравитации. Гидростатическое давление крови снижается. Происходит перераспределение крови между нижней и верхней половинами тела. Кровенаполнение ног снижается на 30–40%. Уменьшается и содержание крови в нижней половине туловища. Кровоснабжение мозга, напротив, увеличивается почти на 20%. Значительно облегчается и усиливается венозный возврат крови из нижней половины тела. В это время на 20–40% возрастает МОК, увеличивается кровенаполнение всей верхней половины туловища и снижается нагрузка на сосудистое русло нижней части тела.

Помимо этого, в положении лежа происходит расслабление мышц ног, снижение тонуса мышц живота и внутрибрюшного давления, а значит, и давления на наружную поверхность сосудов в этих частях тела. Обычно эта ситуация возникает ежедневно при переходе из вертикального в горизонтальное положение, как бы «тренируя» механизмы поддержания всех параметров работы сердца на требуемом для текущих условий метаболизма уровне. При длительной гипокинезии в постели эти механизмы регуляции и сопряжения деятельности сердца и сосудистого тонуса нарушаются.

В первый период перехода из вертикального в горизонтальное положение увеличивается венозный возврат крови к сердцу. При этом в ответ на повышение АД возрастают рефлекторные депрессорные влияния из депрессорных зон дуги аорты и каротидного синуса. Это приводит к начальному урежению ЧСС, снижению тонуса артериальных сосудов и АД. Однако далее рефлекторные воздействия с устьев полых вен, направленные на разгрузку полых вен и правого предсердия, приводят к увеличению ЧСС, наблюдаемому по мере удлинения сроков гипокинезии. Кроме того, повышение давления в малом круге приводит к раздражению рефлексогенных зон левого предсердия и вен легкого. В ответ на это повышается тонус сосудов бассейна легочной артерии, предотвращая тем самым избыточное перерастяжение легочных капилляров и вен при перераспределении в них крови. Это, в свою очередь, может приводить к уменьшению МОК.

Увеличение венозного возврата крови на первом этапе пребывания в постели приводит к повышению диастолического наполнения сердца и увеличению его УО и МОК, к урежению ЧСС. Эти изменения имеют место лишь в первые часы или сутки пребывания на постельном режиме и, как правило, редко регистрируются.

Спустя 3–5 дней происходит второй этап адаптивных изменений. Переполнение центральных сосудов кровью приводит к стимуляции их волюморецепторов. Это, в свою очередь, способствует угнетению секреции антидиуретического гормона и альдостерона. Усиливаются водный и натриевый диурез. Происходит существенное уменьшение внутрисосудистой жидкости, а значит и объема крови. На протяжении 30-суточной гипокинезии общий объем крови уменьшается на 800–1200 мл, а плазмы — на 500–700 мл. Характерно, что в начале гипокинезии наиболее интенсивно снижается объем плазмы, а позднее уменьшается количество эритроцитов.

С уменьшением гидростатического давления крови и перераспределением ее в организме связаны нарушения водно-солевого обмена, приводящие к обезвоживанию организма. Этот процесс обычно более выражен лишь в первые недели гипокинезии. В дальнейшем он ослабевает или исчезает. Механизм этого явления представляется следующим образом. В первый период перехода тела из вертикального положения в горизонтальное усиливается приток крови к сердцу и переполнение ею предсердий и сосудов малого круга кровообращения. Раздражение механорецепторов предсердий рефлекторным путем приводит к уменьшению продукции антидиуретического гормона гипоталамусом. Благодаря этому изменяется реабсорбция жидкости в почках и почечная фильтрация, усиливается диурез. На первых этапах возникающая полиурия постепенно приводит к уменьшению объема плазмы крови и повышению гематокрита. Затем происходит переход части жидкости из внутри- и межклеточного пространства в систему циркуляции. Происходит обезвоживание организма. Изменения водного обмена сочетаются с потерей электролитов и, прежде всего, натрия и калия.

Итак, у человека, находящегося длительное время в горизонтальном положении, происходит усиленное выделение жидкости, как за счет плазмы крови, так и внеклеточного пространства. При этом масса крови уменьшается.

Важным звеном в регуляции гемодинамики при гипокинезии является уменьшение кислородного запроса не только со стороны мышц, но и большинства органов и тканей организма. Уменьшение кислородного запроса вследствие отсутствия мышечной активности приводит к снижению УО и МОК. Существенно (на 60–70%) уменьшается скорость кругооборота крови.

При гипокинезии емкость сосудистого русла постепенно приходит в соответствие с уменьшающейся массой циркулирующей крови. Этому способствует повышение тонуса артериальных и венозных сосудов на 10–20 сутки постельного режима и увеличение ОПСС.

Длительное перераспределение крови в верхнюю половину тела приводит к нарушению кровообращения в бассейне сонных артерий. Оно проявляется в расширении артерий и вен сетчатки и приводит к застойным явлениям в зоне глазного дна.

Происходящие во время гипокинезии в постели изменения гемодинамики носят адаптивный к новым условиям обмена веществ и положения тела характер. Однако все они являются явно неблагоприятными при воз-

вращении человека к обычной жизнедеятельности, то есть при восстановлении вертикальной позы и повседневной физической активности. Свидетельством этому являются данные ортопробы у лиц, длительное время находящихся в постели. После 60–120-суточной гипокинезии у подавляющего числа испытуемых имеет место ортостатическая неустойчивость. Она проявляется в том, что при переводе человека в вертикальное положение резко возрастает ЧСС (на 50–80 уд./мин.), снижается АД. На 12–20 минутах ортопробы возникает коллапс. Даже при меньших сроках пребывания в постели (15–30 суток) происходит нарушение ортостатической устойчивости со снижением АД, увеличением анемизации мозга и развитием пре-коллаптоидного и коллаптоидного состояний (рис. 15.3).

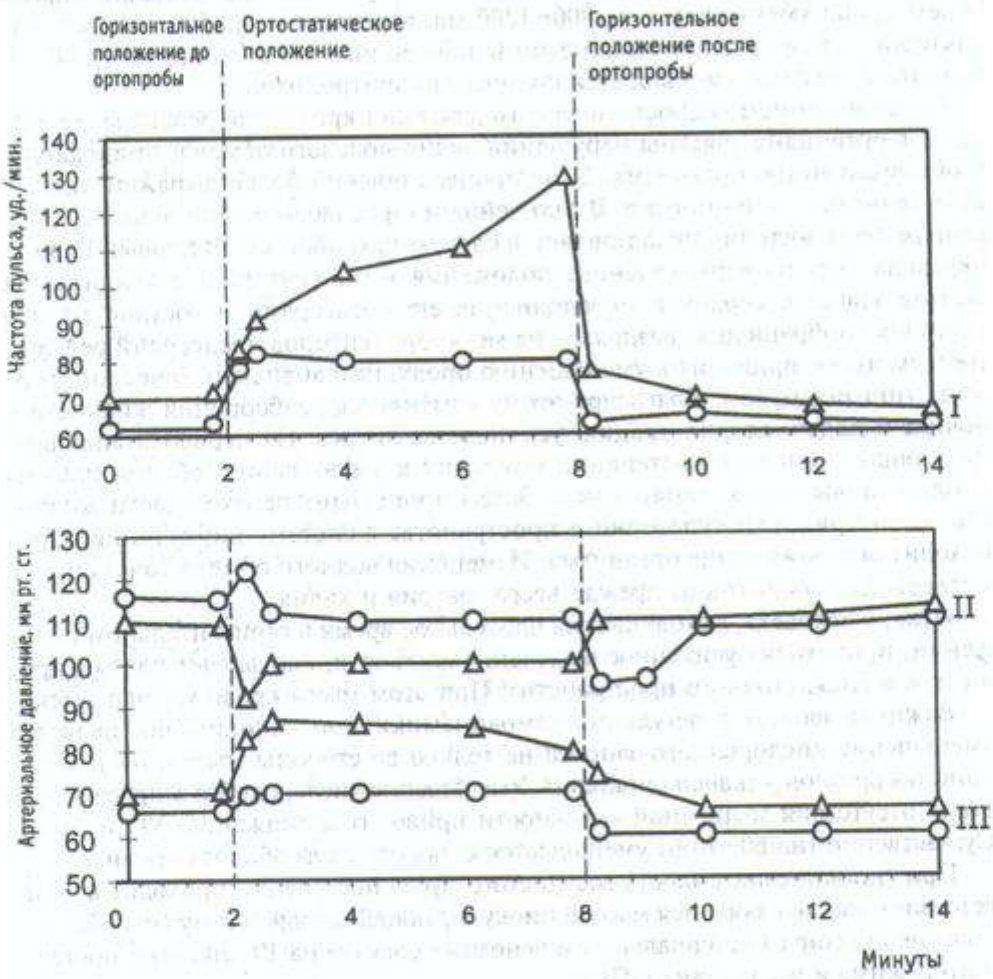


Рис. 15.3. Частота пульса и артериальное давление у испытуемого при ортостатической пробе до (кружки) и после (треугольники) 10-суточной гипокинезии. I — частота сердечных сокращений, II — систолическое АД, III — диастолическое АД.

Механизм наруш
века из горизонталь
первых, нарушения
цией артериальных
системного АД и ум
тела. Во-вторых, ум
значительных объем
нию кровоснабжени
тальной в вертикаль
ях гемодинамики в
ет снижение тонуса
которого является з
половине туловища
мышц ног и брюшн
нозные сосуды и ка
венозных сосудов и
ческих влияний на
ви в ногах и нижней
гемодинамики.

Таким образом, с
здоровых людей, раз
ном положении тел
режим является фак
ний сердечно-сосуд
новного заболевани

15.4. Влиян центра

Постоянный пото
ных систем является
рования центрально
рическом рецепторн
ную формацию, ока
го мозга и подкорко
тем. Ограничение ко
низма нарушает спе
мозга, вызывает разб
Поэтому в условиях
жден адаптироваться
новой, монотонной,
Поэтому при длител
ются симптомы так
темы — неврастения
мых определяется, в
Имеют место общая
в спине, жжение в
исчезают. Однако по
снижение настроени

Механизм нарушений гемодинамики на первом этапе возвращения человека из горизонтального в вертикальное положение довольно сложен. Во-первых, нарушения гемодинамики, обусловленные недостаточной констрикцией артериальных сосудов нижней половины тела, приводят к падению системного АД и уменьшению регионарного кровотока в верхней половине тела. Во-вторых, уменьшение объема циркулирующей крови за счет потери значительных объемов плазмы и эритроцитов также способствуют уменьшению кровоснабжения мозга на первом этапе перехода человека из горизонтальной в вертикальную позу. В-третьих, одно из ведущих мест в нарушениях гемодинамики в ортоположении после длительной гипокинезии занимает снижение тонуса венозных сосудов нижней половины тела, следствием которого является значительное депонирование венозной крови в нижней половине туловища. И наконец, в-четвертых, снижение тонуса скелетных мышц ног и брюшной стенки уменьшает силу, сдавливающую снаружи венозные сосуды и капилляры. Этот механизм, наряду со снижением тонуса венозных сосудов и снижением эффективности констрикторных симпатических влияний на них, также способствует большему депонированию крови в ногах и нижней части туловища и нарушениям центральной и мозговой гемодинамики.

Таким образом, отмеченные изменения в сердечно-сосудистой системе у здоровых людей, развивающиеся под влиянием гипокинезии в горизонтальном положении тела, свидетельствует о том, что сам по себе постельный режим является фактором, способствующим не только развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и увеличению тяжести течения основного заболевания.

15.4. Влияние длительной гипокинезии на функции центральной нервной системы

Постоянный поток раздражителей от рецепторных образований афферентных систем является одним из основных стимулов оптимального функционирования центральной нервной системы. Импульсы, возникающие в периферическом рецепторном аппарате, поступая в головной мозг через ретикулярную формацию, оказывают тонизирующее влияние на всю кору БП головного мозга и подкорковые центры, регулирующие активность висцеральных систем. Ограничение количества сигналов из внутренней и внешней среды организма нарушает специфические анализаторные и высшие мозговые функции мозга, вызывает разбалансировку многоконтурных систем регуляции организма. Поэтому в условиях клиностатической гипокинезии организм человека вынужден адаптироваться как к условиям отсутствия сокращения мышц, так и к новой, монотонной, бедной внешними раздражителями окружающей среде. Поэтому при длительном постельном режиме даже у здоровых людей появляются симптомы так называемых функциональных расстройств нервной системы — неврастения, психастения и др. В первую неделю состояние испытуемых определяется, в основном, адаптацией к условиям постельного режима. Имеют место общая слабость, чувство тяжести в голове, головная боль, боли в спине, жжение в подошвах, и т. п. К 10 дню ощущения подобного рода исчезают. Однако постепенно возникают и начинают преобладать жалобы на снижение настроения, безразличие (апатию) или раздражительность, отсутст-

вие желания двигаться, плохой сон, повышенную утомляемость. С 3-й недели возрастает эмоциональная неустойчивость. Повышается раздражительность, нередко проявляется злобность и агрессивность.

После 3–4-х недель постельного режима меняются не только субъективные, но и объективные психофизиологические параметры, характеризующие состояние ЦНС испытуемых. Так, в частности, увеличиваются латентные периоды сенсомоторных реакций (на свет и звук), ухудшается воспроизведение временных интервалов, снижается контрастная и цветоразличительная функция зрительного анализатора, падает устойчивость ясного видения, усиливается тремор при решении простейших двигательных задач правой рукой, снижается скорость и точность считывания информации. Предъявление различного рода эмоциогенных раздражителей (например, решение задач в условиях дефицита времени и отвлекающих помех) значительно повышает вегетативные реакции на них (больше увеличивается ЧСС и повышается АД) по сравнению с периодом до начала гипокинезии. Ухудшаются память и внимание. Замедляется скорость переключения внимания.

Под влиянием гипокинезии в биоэлектрической активности головного мозга возникает дизритмия, выявляется застойная экзальтация альфа-ритма и его дезорганизация, наблюдается сдвиг электрической активности корковых нейронов в сторону медленных волн, уменьшается подвижность «электрической мозаики», появляется или усиливается межполушарная асимметрия корковых электрических процессов.

Во время гипокинезии, наиболее постоянным является нарушение сна. Сон становится поверхностным, беспокойным и тревожным. Отмечаются частные пробуждения в ночное время. Вечером многие длительное время (до 2–3-х часов) не могут заснуть, а утром, напротив, просыпаются рано. Нарушения сна возникают уже на 2–3 неделях гипокинезии. Ухудшение сна подтверждают актографические записи (регистрация движений человека во время сна), показывающие значительное усиление двигательной активности в ночное время. Число периодов глубокого сна сокращается. Их продолжительность составляет лишь несколько десятков минут, тогда как до начала гипокинезии они составляли 1–1,5 часа. Нарастание двигательной активности на актограммах совпадает с периодами беспокойного, поверхностного сна, сопровождающегося тревожными сновидениями, увеличением эмоциональной реактивности, ухудшением психофизиологического статуса, настроения, снижением работоспособности.

Длительная гипокинезия в условиях постельного режима, помимо психофизиологических нарушений, приводит также к неврологическим расстройствам. Разнообразные неврологические реакции, вызываемые только длительной гипокинезией, могут быть объединены в несколько клинических синдромов: астено-невротический, вегето-сосудистой дистонии, проводниковых неврологических и мышечных расстройств.

Астено-невротический синдром характеризуется снижением эмоционального тонуса и настроения, головной болью, нарушением сна (диссомния), повышенной утомляемостью. Постоянное «сдерживание» своих привычек, невозможность удовлетворения сформировавшихся потребностей и основных влечений приводят к снижению подвижности мозговых процессов и их функциональной инертности. Помимо этого, гипокинезия сопровождается выраженными нарушениями обменных и трофических процессов, а также

функций сердечно-
есть снижением кор
лансированием взаи
Синдром вегето-с
у здоровых испытуе
дель) от начала ги
стью ЧСС и АД, т
Данини-Ашнера, по
ной температуры и
преобладанием адр
развитии вегетатив
Синдром проводн
номерностью глубо
правых конечностях
женностью правой
шается координаци
возникает синдром
говых или проводн
поражениями голов
компенсированы до
Синдром мышечн
выносливости мыш
способности, дестру
за белков и богатых
Значительно снижа
дения в нервно-мы
том, что в процессе
вается лишь функц
но-мышечного апп
ческой симптомати
Подводя итог вс
условиях длительно
шениям энергетиче
го аппарата, серде
систем. Общая схе
таблице 15.1.

15.5. Общи
после

Полное восстано
зависимости от ее
тивности, занимает
тельность периода
тических расстройс
литационные меро
Многообразие и
ях отсутствия мыш
является веским ар

функций сердечно-сосудистой системы, снижением работоспособности, то есть снижением коркового контроля за висцеральными функциями и разбалансированием взаимодействия различных функциональных систем.

Синдром вегето-сосудистой дистонии при длительном постельном режиме у здоровых испытуемых развивается, как правило, через несколько дней (недель) от начала гипокинезии. Проявляется это гипергидрозом, лабильностью ЧСС и АД, трансформацией дермографизма и извращением пробы Данини-Ашнера, положительной ортостатической пробой, изменением кожной температуры и электрокожного сопротивления. Все эти симптомы с преобладанием адренергических черт гомеостаза явно свидетельствуют о развитии вегетативно-сосудистой неустойчивости (дистонии).

Синдром проводниковых неврологических расстройств проявляется неравномерностью глубоких рефлексов, с преобладанием глубоких рефлексов на правых конечностях, снижением кожных рефлексов на той же стороне, сглаженностью правой носогубной складки и отклонением языка вправо. Нарушается координация движений, возникают преходящие парестезии. Иногда возникает синдром Бернара-Горнера. Появление в период гипокинезии очаговых или проводниковых симптомов обычно связано с имевшимися ранее поражениями головного мозга (следы натальной травмы мозга), которые были компенсированы до начала гиподинамии.

Синдром мышечных расстройств характеризуется уменьшением силы и выносливости мышц, значительным снижением общей физической работоспособности, деструкцией мышечных волокон, снижением скорости синтеза белков и богатых энергией фосфорных соединений в мышечных клетках. Значительно снижается мышечный тонус. Нарушается проведение возбуждения в нервно-мышечных синапсах. Все эти симптомы свидетельствуют о том, что в процессе адаптации к длительной гипокинезии дело не ограничивается лишь функциональными, быстропроходящими изменениями нервно-мышечного аппарата. Возникают довольно характерные для неврологической симптоматики нервно-мышечные расстройства.

Подводя итог всему сказанному, можно утверждать, что гипокинезия в условиях длительного постельного режима приводит к выраженным нарушениям энергетического и газового обмена, функций опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой, гормональной и центральной нервной систем. Общая схема воздействия гипокинезии на человека представлена в таблице 15.1.

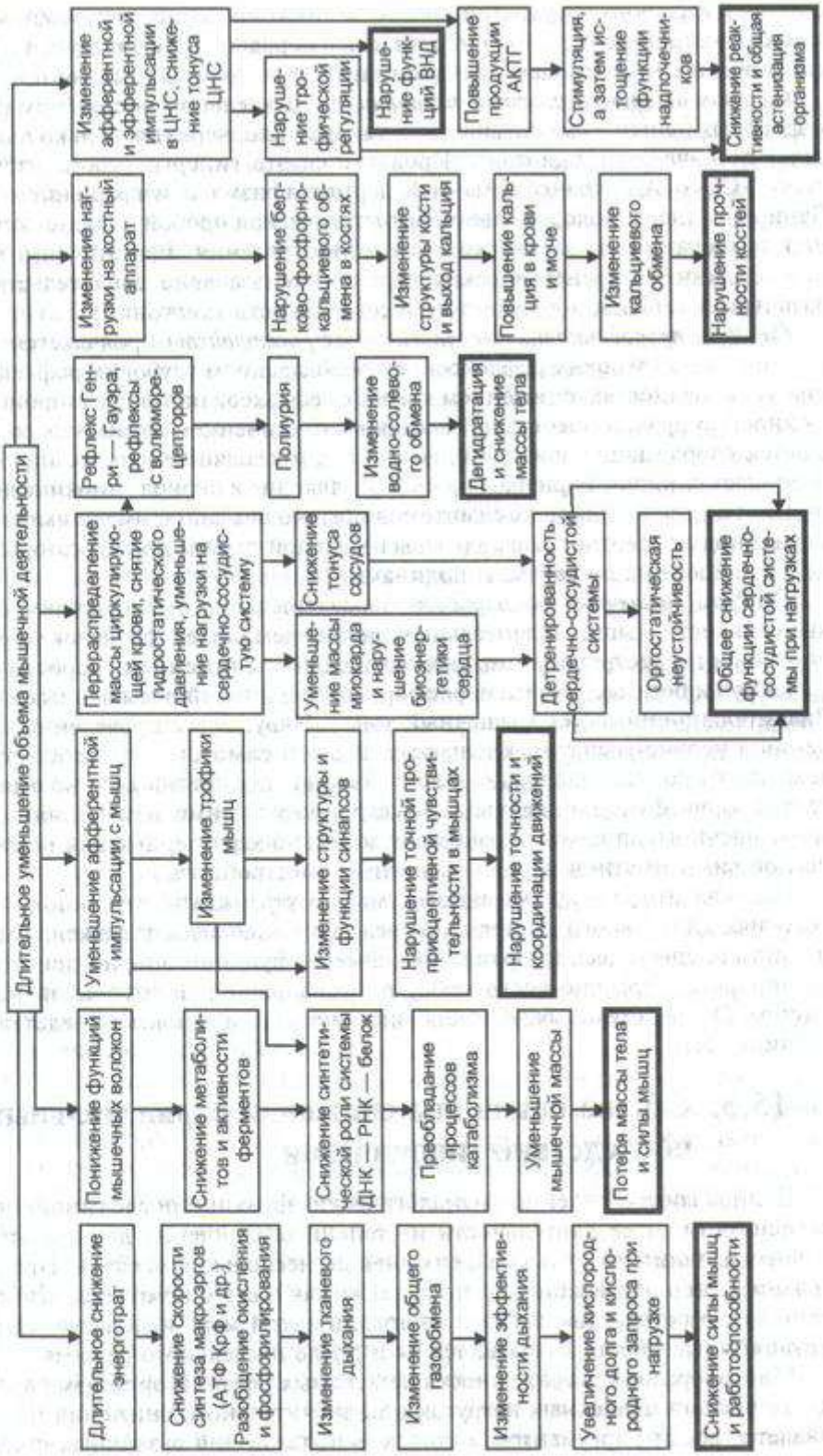
15.5. Общие принципы снижения отрицательных последствий гипокинезии

Полное восстановление физиологических функций после гипокинезии, в зависимости от ее длительности и степени ограничения двигательной активности, занимает от нескольких дней до нескольких месяцев. Продолжительность периода восстановления, также как и всего комплекса «гипокинетических расстройств», зависит от того, в какой мере используются реабилитационные мероприятия во время и после постельного режима.

Многообразие и выраженность негативных реакций организма в условиях отсутствия мышечных нагрузок или значительного снижения их объема является веским аргументом в пользу использования различных приемов и

Таблица 15.1

Общая схема воздействия гипокинезии на человека (Е. А. Коваленко, Н. Н. Гуровский, 1980).



средств, направле
стройств» во врем
ления (реабилита
гочисленных сред
длительного посте
шенных функций,
Поэтому ограничи

*Средства, сниж
зии, используемые*

1. В связи с тем
шения физиологи
отсутствие мышеч
мероприятий прин
нахождения больн
упражнений, их и
патологического п
применения физи
можности садитьс
ние — предотврат
цах, увеличить ин
вов в ЦНС, усили
деятельность серд
ные явления в сос

Активировать в
нагрузочные устр
тать в положении
лий на них и расс
мометры для рук
ежедневно утром
усилий (по ЧСС)

Применяют так
ские) нагрузки на
специальных нагр
лее 15–25% от ма
утомления, состоя

Высокоэффекти
ном состоянии (ос
щения), а также а
ляции (ЭС) аппар
фекты при ЭС зав
сокращения. Выра
их раздражении эл
пульсов частотой
слабление. Такие
предотвращает атр
муляции, повышае

2. Рекомендуетс
и спины по класс
жение рецепторов

средств, направленных на профилактику развития «гипокинетических расстройств» во время постельного режима и ускорение процессов восстановления (реабилитацию) после его завершения. Детальное рассмотрение многочисленных средств, позволяющих уменьшить отрицательные последствия длительного постельного режима и сократить время восстановления нарушенных функций, является предметом специальных учебников и пособий. Поэтому ограничимся лишь их кратким перечислением.

Средства, снижающие неблагоприятные последствия длительной гипокинезии, используемые во время постельного режима.

1. В связи с тем, что одним из основных этиологических факторов нарушения физиологических функций при строгом постельном режиме является отсутствие мышечных сокращений, основная роль среди профилактических мероприятий принадлежит использованию **физических упражнений** во время нахождения больного в постели. Естественно, что характер используемых упражнений, их интенсивность и длительность зависят от вида и тяжести патологического процесса. Существует значительное количество вариантов применения физических нагрузок больными в положении лежа, при невозможности садиться и, тем более, вставать с постели. Их основное назначение — предотвратить морфофункциональные нарушения в скелетных мышцах, увеличить интенсивность афферентной импульсации от мышц и суставов в ЦНС, усилить энергообмен, хотя бы в малой степени активировать деятельность сердечно-сосудистой и дыхательной систем, снизить застойные явления в сосудах, особенно, нижней половины тела.

Активировать все эти процессы позволяют различного рода простейшие нагрузочные устройства: велоэргометры для ног и рук, позволяющие работать в положении лежа; ножные педали с регулируемыми величинами усилий на них и расстоянием движения; пружинные и тензометрические динамометры для рук. Упражнения с помощью этих устройств используются ежедневно утром и днем. Время (от 2–3 мин. до 15–20 мин.) и величины усилий (по ЧСС) дозируются в зависимости от состояния больного.

Применяют также *произвольные динамические и статические* (изометрические) нагрузки на мышцы рук, ног, туловища и живота без использования специальных нагрузочных устройств. При этом усилия должны быть не более 15–25% от максимальной силы, продолжаться 1–2 мин. и не вызывать утомления, состояния дискомфорта или неприятных ощущений.

Высокоэффективным способом поддержания функций мышц в нормальном состоянии (особенно в случаях невозможности их произвольного сокращения), а также активации ЦНС является использование электромиостимуляции (ЭС) аппаратами «Стимул-1», «Миоритм» и др. Физиологические эффекты при ЭС зависят от объема активируемых мышц и интенсивности их сокращения. Выраженный тренирующий эффект на мышцы достигается при их раздражении электрическим током (частота 50 Гц; заполнение пачек импульсов частотой 2000 Гц) в режиме: 8–10 с — сокращение, 40–50 с — расслабление. Такие процедуры проводят по 10–12 мин. 3–4 раза в неделю. ЭС предотвращает атрофию мышц, значительно усиливает кровоток в зоне стимуляции, повышает афферентную импульсацию из активных мышц в ЦНС.

2. Рекомендуется активно использовать **массаж** с акцентом на массаж ног и спины по классической методике. Во время массажа происходит раздражение рецепторов кожи, проприорецепторов мышц, интерорецепторов. Бла-

годаря этому, возникает мощный тонизирующий поток афферентной импульсации в ЦНС, восстанавливается тонус центров нейро-эндокринной регуляции висцеральных функций. Массаж, вызывая деформацию кожи и подлежащих тканей, а также их разогрев, усиливает регионарный кровоток, особенно в коже, стимулирует движение межклеточной жидкости и лимфообращение, микроциркуляцию.

3. Неблагоприятные последствия длительного снижения легочной вентиляции (застойные явления крови в легких, ателектазы, пневмонии) предотвращаются систематическими (3–4 раза в день по 8–10 мин.) *дыхательными упражнениями*. Во время упражнений частота дыхания должна составить 15–20 в минуту, а глубина вдоха и выдоха около 30–40% от максимально возможных.

4. Значительные изменения в *костной ткани* и нарушения кальциевого обмена не удается предотвратить использованием физических нагрузок, тем более столь малой интенсивности. Единственным способом избежать их является приложение продольной нагрузки на скелет, соизмеримой с действием естественной гравитации. Наиболее просто это достигается (там, где это возможно по клиническим показаниям) активным или пассивным переводом человека в вертикальное положение и восстановлением привычной нагрузки на скелет (опора на одну или обе ноги) в течение 2–3 часов в сутки.

5. Указанные выше мероприятия сравнительно малоэффективны для преодолений последствий изменений гемодинамики, вызванных постоянным нахождением человека в горизонтальном положении. Положительные результаты достигаются, как правило, при использовании нескольких специальных процедур. 1. С целью периодического восстановления привычных условий кровообращения в вертикальном положении, рекомендуется либо активно (самостоятельное вставание), либо пассивно (на специальном поворотном столе или кровати) переводить больного в вертикальное положение на 20–30 мин. 4–5 раз в неделю. 2. Менее выраженный, но все же положительный эффект достигается переводом пациента на 4–6 часов в сутки в сидячую позу, используя для этого специальные кресла или функциональные кровати. 3. За последние годы получила распространение процедура с декомпрессией нижней половины туловища. Ее еще называют пробой с отрицательным давлением на нижнюю половину туловища. Этот способ, как аналог ортостатической пробы, используется в качестве средства тренировки и предупреждения развития нарушений гемодинамики при переходе человека в вертикальное положение тела. Во время этой процедуры нижняя часть тела помещается в емкость, которая герметично крепится вокруг пояса. Давление в емкости снижается на 30–40 мм рт. ст. Эффект состоит в перемещении части крови в нижнюю половину тела и, следовательно, в стимуляции сосудистых механизмов, поддерживающих регионарное и системное кровообращение на уровне, характерном для позы стоя.

После прекращения длительного постельного режима и принятия вертикального положения первичная реадаптация продолжается 4–5 дней. Однако явления астенизации могут сохраняться в течение 3–4 недель. Весь *реабилитационный период* делят на 2 этапа. Ранний, лечебно-щадящий этап, занимает 6–10 дней. В это время применяются постепенная адаптация к вертикальной позе и регламентированный щадящий режим двигательной активности под медицинским контролем, массаж, бальнеопроцедуры.

Задачей второго, лечебно-тренировочного этапа, является как можно более полное восстановление физиологических функций организма. Расширяется по объему режим двигательной активности с акцентом на тренировку мышц и увеличение функциональных возможностей кардио-респираторной системы. Для восстановления функций наиболее атрофированных мышц, а также мышц, произвольные сокращения которых нарушены, используется их прямая электростимуляция. Продолжается курс бальнеопроцедур с использованием курса углекислых, контрастных или радоновых ванн по соответствующим показаниям.

С целью полного восстановления нарушенных в результате длительной гипокинезии физиологических функций, а также поддержания работоспособности и состояния здоровья на должном уровне рекомендуется выполнять физические упражнения (их характер определяется привычками, наклонностями и интересами каждого отдельного человека) аэробного характера. Интенсивность этих нагрузок должна быть такой, чтобы ЧСС при их выполнении повышалась до 65–75% от максимальной для человека данного конкретного возраста. Число занятий не должно быть меньше 2–3 раз в неделю, а их продолжительность — не менее 30–40 мин.

Предметно-тематический указатель

А

Аберрация — 94
Адаптация — 5
— глаза — 97
— обонятельная — 119
— поведенческая — 6
— резервные возможности — 7
— слуховая — 102
Аденозин — 22, 23
Аденозиновые рецепторы — 23
Адгезия — 186, 189
Аккомодация глаза — 94
Акупунктурная анальгезия — 395, 418
Акупунктурные точки — 412
— возбуждающие — 417
— тормозные — 417
Алкалоз:
— дыхательный — 334
— недыхательный, типы — 335, 336
Альвеолярная вентиляция — 260
— нарушения — 261, 274
Альвеолярная гипервентиляция — 275
Альвеолярная гиповентиляция — 261, 273
Ангиотензин II — 134, 246, 253, 339
Анемии — 180
Анизокория — 100
Аносмия — 118
Антиноцицептивные системы мозга — 383
Антиоксидантная система — 40, 368
Антиоксиданты — 40, 369
Апноэ — 282
Астигматизм — 93
Асфиксия — 282
Атетоз — 76
Атрактанты — 174
Атриопептид — 29, 245, 253
Аудиология — 101
Аурикулотерапия — 412, 421
Ацидоз:
— дыхательный, типы — 289, 331
— недыхательный, типы — 332
— почечный канальцевый — 349

Б

Базофилия — 168
Базофилы — 207

Баланс:
— веществ, в
Бальнеотерапия — 4
Белки: «теплового ш
Бензодиазепиновая
Бинокулярное зрени
Болевое поведение
Болезнь:
— Аддисона
— Альцгейме
— Виллебран
— гиперчувст
— Дауна — 1
— Паркинсон
— Симмондс
Боль:
— виды — 38
— механизмы

В

Вазопрессин — 34,
Вальсальвы проба
Водное отравление
Водный дисбаланс,
Внешние влияния н

Г

Газообмен в легких
ГАМК-эргическая с
Гаплотип — 194
Гастроэзофагальный
Гемералопия (кури
Гемибаллизм — 76
Гемодилюция — 32
Гипераминоацидем
Гипервентиляция л
Гипергликемия — 1
Гиперкальциемия
Гиперкинезы — 75
— виды — 76
Гипероксия — 289
— токсически
Гиперонкия плазмы
Гиперпаратиреоз, в
Гиперплазия — 18,
Гиперсенситивност
Гипертензия легочн
Гипертриглицериде
Гипертрофия — 19
— механизмы
— типы — 24
Гиперфункция — 1
— миокарда
Гипоальдостерониз
Гипокальциемия, ф

Баланс:
— веществ, виды — 311
Бальнеотерапия — 423
Белки: «теплового шока» или «стрессовые» — 18
Бензодиазепиновая система — 36
Бинокулярное зрение — 98
Болевое поведение — 393
Болезнь:
— Аддисона — 118, 133, 323
— Альцгеймера — 118
— Виллебранда — 189
— гиперчувствительности — 218
— Дауна — 118
— Паркинсона — 118
— Симмондса — 131
Боль:
— виды — 383, 392
— механизмы — 376, 385, 391

В

Вазопрессин — 34, 149, 151, 246, 252
Вальсальвы проба — 278
Водное отравление — 315
Водный дисбаланс, типы — 313
Внешние влияния на организм — 5

Г

Газообмен в легких — 275
ГАМК-эргическая система — 35, 36
Гаплотип — 194
Гастроэзофагальный рефлюкс, виды — 293
Гемералопия (куриная слепота) — 95
Гемибаллизм — 76
Гемодилюция — 32
Гипераминоацидемия — 127
Гипервентиляция легких — 247
Гипергликемия — 126, 143
Гиперкальциемия — 329
Гиперкинезы — 75
— виды — 76
Гипероксия — 289
— токсические эффекты — 290
Гиперонкия плазмы, причины — 319
Гиперпаратиреоз, виды — 329
Гиперплазия — 18, 27
Гиперсенситивность денервационная — 64
Гипертензия легочная — 279
Гипертриглицеридемия — 127
Гипертрофия — 19
— механизмы — 244
— типы — 242
Гиперфункция — 19
— миокарда — 236
Гипоальдостеронизм — 136
Гипокальциемия, формы — 329

Гипокинезия — 428
— механизм воздействия — 449, 450
— снижение отрицательных последствий — 451
Гипоксия — 17, 23, 33, 146, 154, 165
— типы — 287
Гипоонкия плазмы, причины — 319
Гипопаратиреоз, виды — 330
Гипотензия легочная — 278
Гистосовместимости комплекс — 193
Гранулопоэз — 170
Гранулоцитоз нейтрофильный — 167

Д

Дегрануляция тромбоцитов — 189
Десенситизация — 14
— механизмы — 15
Десмосомы — 21
Детоксикация:
— методы — 374
— уровни:
— клеточный, механизмы — 364
— органный, механизмы — 366
— системный — 368
Дефицит калия:
— общий или тотальный — 326
— внеклеточный — 327
Дефицит натрия:
— абсолютный — 323
— относительный — 323
Диабет сахарный — 125
— виды — 125, 143
— компенсация — 131
Диализ:
— перитонеальный — 355
— кишечный — 356
— экстракорпоральный — 356
Диарея — 301
Диашиз — 84
Динорфины — 385
Дискинезия толстой кишки — 302
Диспноэ — 285
Дисфункции зрительные — 99
Дифракция — 94
Диффузионная способность легких — 276
Диффузно-фиброзирующий альвеолит — 276

Ж

«Жизненная» точка — см. Акупунктурные точки

З

Закон Франка-Старлинга — 147, 232, 235, 236
Запоры — 302
Зоны Захарьина-Геда — 418

И

Иглоукалывание — 402, 403
Избыток калия — 326
Избыток натрия:
— абсолютны
— относитель
Иммунная система
— взаимодейс
— механизмы
— нарушения
— структура
— функции
Иммунитет — 152,
— нитритивн
Иммуноглобулины
Иммунодепрессия
Иммунодефициты:
— врожденны
— приобрете
— тяжелый к
Иммунокомпетентн
Искусственная вент
— методы —
Инсулин — 126, 153
Инсулиновая недост
Интегрины — 21
Интерлейкины — 2
Интерферон — 193,

Й

Йод — 140

К

Кадгерины — 21
Кардиогенный шок
Кахексия гипофиза
Кейлоны — 28
Кишечная интоксик
Клеточная регенера
Коллапс — 249
— виды — 24
— механизмы
«Конвергентный» н
Концепция:
— ИНЬ-ЯН
— ЧЖАН-ФУ
— ЦЗИН-ЛО
Коррекция слуха —
— способы —
Корреляция функци
Косоглазие — 99
Костный мозг
— пересадка
— функции —
Краниотерапия — 4
Криоэкстракция —
Кровопотеря — 249
Компенсаторные пр
— при боли —
— при гипоки

Избыток натрия:
— абсолютный — 323
— относительный — 323
Иммунная система — 200, 208
— взаимодействие с другими системами организма — 221
— механизмы — 207, 208
— нарушения — 211
— структура — 200
— функции — 201
Иммунитет — 152, 201
— нитритивный — 179
Иммуноглобулины — 21, 187, 209
Иммунодепрессия метаболическая — 153
Иммунодефициты:
— врожденные (первичные) — 212
— приобретенные — 215
— тяжелый комбинированный швейцарского типа — 186
Иммунокомпетентные клетки — 202
Искусственная вентиляция легких — 286
— методы — 286, 287
Инсулин — 126, 153
Инсулиновая недостаточность — 127
Интегрины — 21
Интерлейкины — 205, 214
Интерферон — 193, 206, 214

Й

Йод — 140

К

Кадгерины — 21
Кардиогенный шок — 231
Кахексия гипофизарная — 131
Кейлоны — 28
Кишечная интоксикация — 362
Клеточная регенерация — 27
Коллапс — 249
— виды — 249, 263
— механизмы развития — 249
«Конвергентный» нейрон — 378
Концепция:
— ИНЬ-ЯН — 403
— ЧЖАН-ФУ — 407
— ЦЗИН-ЛО — 408
Коррекция слуха — 106
— способы — 106, 109
Корреляция функций — 30
Косоглазие — 99
Костный мозг
— пересадка — 188, 193
— функции — 201
Краниотерапия — 427
Криоэкстракция — 79
Кровопотеря — 249
Компенсаторные процессы — 10, 42
— при боли — 387
— при гипокинезии — 428

— при двигательных нарушениях — 55
— уровни — 89, 90
— при кровопотере — 31, 250
— при нарушениях функций нервной системы:
— вегетативной — 66
— защитная реакция первичная — 61
— морфо-функциональные основы — 54
— спинного мозга — 65
— при нарушениях функций эндокринной системы — 121
— при инсулиновой недостаточности — 125
— способы компенсации — 131
— при недостаточности гормонов аденогипофиза — 131
— при недостаточности гормонов коры надпочечников — 133
— при тиреоидной недостаточности — 136
— при патологии системы крови:
— специфические — 154
— неспецифические — 177
— при сердечной недостаточности:
— внутрисистемные — 236
— межсистемные — 245
— эндокринные — 147, 151
— при сосудистой недостаточности:
— внутрисистемные — 251
— межсистемные — 251
— при трансфузии крови — 258
— при шоке — 256
Компенсация — 6
— виды — 9
— механизмы:
— внутриклеточные — 9
— внутриорганные — 20
— внутрисистемные — 29
— межсистемные — 30
— эндокринные — 142
— стадии — 7, 42

Л

Лазеропунктура — 414
Лейкопении — 184
Лейкотриены — 24, 145
Лейкоцитоз базофильный — 168
Лиганды — 22
Лиганд-рецепторное взаимодействие — 12, 16
Лимфатические узлы — 201
Лимфоденит иммунобластный — 176
Лимфоидная ткань — 202
Лимфолейкоз:
— острый — 177
— хронический — 177
Лимфома Беркита — 177
Лимфоцитоз — 175
Лимфоцитопения — 186
Лимфоциты — 175, 202
Липидный комплекс желчи — 306
Локомоция — 69

М

Макрофаги — 205
Макулы вестибулярн
Мануальная терапия
Массаж — 402
— физиологич
Медиаторы :
— аутокринно
— гетерогенны
— межклеточн
Мембранные рецепт
— виды — 21
Меридианы (энергии
Механизмы защиты
Миелолейкоз хронич
Микрофлора кишеч
Микроциркуляция —
Миоклонии — 76
Миофасциальное ра
Мононуклеарные фа
Мононуклеоз инфек
Моноцитоз — 173
Моноцитопения — 1
Моноциты — 173

Н

Нарушения функции
— двигательно
— виды —
— периферн
— централь
— при п
— нервн
— метод
— пути корре
— сенсорных
— вестибул
— вкусовой
— зрительн
— полей
— светов
— цвето
— обоняте
— при р
— слуховой
— повре
— сомат
— системы кр
— недостат
— серде
— сосуд
— способы ос
Нейромоторные заб
— формирова
Нейтропении — 185
Нистагм — 110

М

Макрофаги — 205
Макулы вестибулярного аппарата — 109
Мануальная терапия — 402, 422
Массаж — 402
— физиологическое действие — 422
Медиаторы :
— аутокринного взаимодействия — 24
— гетерогенных клеток — 24
— межклеточного взаимодействия — 21
Мембранные рецепторные молекулы — 21
— виды — 21
Меридианы (энергии) — 409
Механизмы защиты организма — 208–210
Миелолейкоз хронический — 197
Микрофлора кишечная — 360
Микроциркуляция — 254
Миоклонии — 76
Миофасциальное расслабление — 423
Мононуклеарные фагоциты — 205
Мононуклеоз инфекционный — 176
Моноцитоз — 173
Моноцитопения — 185
Моноциты — 173

Н

Нарушения функций:
— двигательной системы — 71
— виды — 72
— периферические — 72
— центральные — 73
— при психопатологии — 77
— нервно-психические реакции — 82
— методы исследования — 87
— пути коррекции — 50
— сенсорных систем:
— вестибулярной — 91, 109, 111
— вкусовой системы — 92, 120
— зрительной — 91, 96, 99
— полей зрения — 100
— световой чувствительности — 95
— цветовой чувствительности — 100
— обонятельной — 92, 116
— при различных заболеваниях — 118
— слуховой — 91, 101, 107
— повреждающие факторы — 101
— сомато-висцеральной — 92, 113, 115
— системы кровообращения:
— недостаточность — 230
— сердечная — 231
— сосудистая — 249
— способы оценки — 46
Нейромоторные заболевания — 69
— формирование — 77
Нейтропении — 185
Нистагм — 110

Ноцицепторы — 395
Ноцицепция — 114

О

Обезболивание:
— методы — 395
— средства:
— болеутоляющие — 398
— для наркоза — 397
— местноанестезирующие — 396
Опиоидные пептиды — 36, 37, 39, 385
Опиоидные рецепторы — 385
Опиоидэргическая система — 36, 385
Оптическая система глаза — 93
Осмотический порог — 312
Остеодистрофия — 348
Острая дыхательная недостаточность — 272
Острота зрения — 98
Отеки:
— легких — 232, 277
— при сердечной недостаточности — 247
Отоакустическая эмиссия — 105

П

Параличи (парезы) — 73
— вялые — 73
— церебральные — 73
— экстрапирамидные — 73, 74
Патологические типы дыхания — 286
Пептидные факторы позной асимметрии — 87
Переливание крови обменное — 355
Перспирация — 317
Пирамидная система — 69
Пищевые волокна — 372
Плевральный выпот (гидроторакс) — 274
Пневмоторакс — 274
Полимодальность — 68
Полиурия — 129
Полицитемия (эритроцитоз), виды — 164
Почечная недостаточность:
— острая — 338
— хроническая — 342
Пресбиопия — 95
Прижигание (цзю-терапия) — 403, 414, 420
Приспособление организма (адаптация) — 5, 6
— фазы — 7, 44
Простагландиновая система — 39
Простагландины — 25, 28, 144, 151
Протоонкогены (с-онкогены) — 19
Псевдопаралич — 83

Р

РААС — 134, 245, 253, 321
Реакция:
— острой формы ответа (РОФО) — 174
— тревоги — 123
Резервные возможности — 7

Рекомбинантный эри
Ретроингибирование
Рефлексы:
— Бейнбриджа
— Геринга-Бре
— ишемически
— Китаева — 2
— Парина — 2
— Швигка-Пар
Рецепторосома — 14

С

Световая чувствитель
Селезенка — 201
— функции —
Селектины — 21
Сенситизация — 14,
Сенсорные системы
Сердечная недостато
— острая — 23
— хроническая
Серотонинэргическа
Симпатическая акти
Синдром:
— астено-невр
— асфиксии н
— Барттера —
— Бернара-Су
— вегето-сосуд
— гипермоляр
— «голых лим
— Ди Джордж
— идиопатиче
— ИНЬский —
— Каллмана —
— клеточного
— Корсакова
— мышечных
— надпочечни
— недостаточ
— Пиквика —
— проводнико
— СПИД — 1
— Тернера —
— Фанкони —
— Фелти — 17
— Хамана-Ри
— Уотерхауза
— Чедиак-Хи
— энтеральны
— ЯНский —
Сольтеряющая почк
Сосудистая недостат
— острая — 2
— хроническа
Специфический им
Спленомегалия — 1

Рекомбинантный эритропоэтин — 190
Ретроингибирование — 10
Рефлексы:
— Бейнбриджа — 278
— Геринга-Брейера — 285
— ишемический — 257
— Китаева — 245
— Парина — 279
— Швигка-Парина — 245
Рецепторосома — 14

С

Световая чувствительность — 95
Селезенка — 201
— функции — 203
Селектины — 21
Сенситизация — 14, 392
Сенсорные системы высших позвоночных — 56
Сердечная недостаточность — 230
— острая — 231
— хроническая — 234
Серотонинэргическая система — 39, 118, 387
Симпатическая активация — 246
Синдром:
— астено-невротический при гипокинезии — 448
— асфиксии новорожденных — 283
— Барттера — 316, 323, 326, 335
— Бернара-Сулье — 189
— вегето-сосудистой дистонии при гипокинезии — 449
— гипермолярный некетоацидотический — 318
— «голых лимфоцитов» — 213
— Ди Джорджи — 213, 214
— идиопатический гиперэозинофильный — 170
— ИНЬский — 404–406
— Каллмана — 118
— клеточного нездоровья — 316
— Корсакова — 118
— мышечных расстройств при гипокинезии — 449
— надпочечниково-половой — 135
— недостаточности лейкоцитарной адгезии — 186
— Пиквика — 164, 332
— проводниковых неврологических расстройств при гипокинезии — 449
— СПИД — 190, 215
— Тернера — 118
— Фанкони — 352
— Фелти — 179
— Хамана-Рича — 276
— Уотерхауза-Фредерихсена — 133
— Чедиак-Хигаси — 215
— энтеральный — 299
— ЯНский — 404–406
Сольтеряющая почка — 323
Сосудистая недостаточность — 249
— острая — 249
— хроническая — 257
Специфический иммунный ответ — 200, 202
Спленомегалия — 188

Стереоцилии — 104
Страбизм — 99
«Стресс окислительный» — 370
Стресс-реакция — 7, 30, 33–35, 46
— фазы — 33–35
Стресс-синдром гематологический — 178
Стресс-системы — 30
— лимитирующая — 31, 35
— реализующая — 30, 33, 34
Стресс эритропоэза — 154
Субстратная активация или индукция — 12
Сурфактант — 272

Т

Тенезмы — 302
Теория:
— органических функций — 407
— У-СИН — 407
Тимус — 201
Типы нервно-психологических реакций — 82:
— активно-приспособительный (стенический) — 82
— пассивный (астенический) — 82
Токсические вещества — 358
— эндогенные, группы — 358
— механизм действия — 363
— образование — 359
Торможение защитное — 59
— типы — 59
Транскраниальная электростимуляция — 395
Тремор — 74
Тромбоастения Гланцмана — 189
Тромбоцитопения — 166, 187
Тромбоцитопоэз компенсаторный — 165
Тубулопатия — 348
Тучные клетки — 169

У

Уравнение:
— Гендерсона — 337
— Старлинга — 321

Ф

Факторы неспецифической защиты — 200
Фармакопунктура — 414
Факторы роста клеток — 27
Феномен Санарелли-Шварцмана — 133
Формула Лапласа — 242
Функциональные пробы — 46

Х

Хорея — 76
Хроническая дыхательная недостаточность — 273

Ц

Цистиноз — 352
Цистинурия — 352
Цитокины — 22, 158

Ч

Чапероны — 18
ЧИ — 408

Ш

Шок циркуляторный

Э

Экспираторный колл
Экстрапирамидная с
Электропунктура —
Эндокохлеарный пот
Эндорфины — 385
Эндотелин — 244
Эндотоксикоз — 373
Энкефалины — 385
Энтеросорбция — 37
Эозинофилия — 170
Эозинофилы — 171,
Эритропоэз компенс
Эритропоэтин — 165
— рекомбинан
Эффект:
— Бора — 163
— Вольфа-Чай
— шунта «спр

Ц

Цистиноз — 352
Цистинурия — 352
Цитокины — 22, 158, 190, 206

Ч

Чапероны — 18
ЧИ — 408

Ш

Шок циркуляторный — 256

Э

Экспираторный коллапс — 263
Экстрапирамидная система — 69
Электропунктура — 421
Эндокохлеарный потенциал — 105
Эндорфины — 385
Эндотелин — 244
Эндотоксикоз — 373
Энкефалины — 385
Энтеросорбция — 372
Эозинофилия — 170
Эозинофилы — 171, 207
Эритропоэз компенсаторный — 154
Эритропоэтин — 165
— рекомбинантный — 190
Эффект:
— Бора — 163
— Вольфа-Чайкова — 122
— шунта «справа-налево» — 281

Список сокращений

АД — артериальное давление
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМФ — аденозинмонофосфат
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
АР — аденозиновые рецепторы
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота
БОЕ мег. — бурстобразующая единица мегакариоцитарная
БОЕ-Э — бурстобразующая единица эритроидная
БП — большие полушария
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВПСП — возбуждающий постсинаптический потенциал
ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГСС — гематологический стресс-синдром
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДАГ — диацилглицерол
ДЖККМ — долговременные жидкие культуры костного мозга
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ИГЭС — идиопатический гиперэозинофильный синдром
ИЛ-1 — интерлейкин-1
ИЛ-3 — интерлейкин-3
ИЛ-4 — интерлейкин-4
ИЛ-5 — интерлейкин-5
ИЛ-7 — интерлейкин-7
ИЛ-11 — интерлейкин-11
ИЛ-12 — интерлейкин-12
ИФ3 — инозитолтрифосфат
КДД — конечно-диастолическое давление
КДО — конечно-диастолический объем
КОК — колониеобразующая клетка
КОК-ГМ — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-моноцитарная
КОК-ГММЭ — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроцитарная
КОК гр. эр. — колониеобразующая клетка гранулоцитарно-эритроцитарная
КОК-лимф. — колониеобразующая клетка лимфоцитарная
КОК нейтр. эоз. — колониеобразующая клетка нейтрофильно-эозинофильная
КОК эр. эоз. — колониеобразующая клетка эритроцитарно-эозинофильная
КОК эр. мег. — клетка эритроцитарно-мегакариоцитарная
КОК баз. — колониеобразующая клетка базофильная (тучноклеточная)
КОК мег. — колониеобразующая клетка мегакариоцитарная
КОК мон. — колониеобразующая клетка моноцитарная
КОК нейтр. — колониеобразующая клетка нейтрофильная
КОК эоз. — колониеобразующая клетка эозинофильная
КОК-Э (КОК эр.) — колониеобразующая клетка эритроцитарная
пре-КОК-В — колониеобразующая клетка-предшественница В-клеток
пре-КОК-Т — колониеобразующая клетка-предшественница Т-клеток

Кр — кре
КСФ — кол
КСФГ — кол
КСФ-ГМ — кол
КСФ мег. — кол
КСФ мон. — кол
КСФ эоз. — кол
КФ — кре
ЛГ — лют
ЛЖ — лев
МВБ — мак
МОД — мин
МОК — мин
МНb — мет
МХБ — мое
НА — нор
НАД — ни
НАДФ — ни
НВК — нар
НПДК — нац
ОНФ — опу
ОПСС — об
ОЦК — объ
ОЦП — объ
ОЦЭ — объ
ПГЕ2 — про
РААС — рен
иРНК — ин
мРНК — мат
рРНК — риб
РОФО — реа
СВ — сер
СКК — ста
СО — сис
СОЭ — ско
СПИД — си
СФ — ста
С-kit — рец
кле
ТАФ — тро
ТК — туч
ТРФ-β — тра
ТТГ — тир
ТН — Т-х
ТЭА — тра
УМФ — уси
УО — уда
ФБ — фи
Фн — фо
ФСГ — фо
ХМЛ — хро
ХПН — хро
ЦСВ — цен

Кр	—	креатин
КСФ	—	колониестимулирующий фактор
КСФГ	—	колониестимулирующий фактор гранулоцитарный
КСФ-ГМ	—	колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный
КСФ мег.	—	колониестимулирующий фактор мегакариоцитарный
КСФ мон.	—	колониестимулирующий фактор моноцитарный
КСФ эоз.	—	колониестимулирующий фактор эозинофильный
КФ	—	креатинфосфат
ЛГ	—	лютеинизирующий гормон
ЛЖ	—	левый желудочек
МВБ	—	макрофагальные воспалительные белки
МОД	—	минутный объем дыхания
МОК	—	минутный объем крови
МНb	—	метгемоглобин
МХБ	—	моноцитарный хемоатрактивный белок
НА	—	норадреналин
НАД	—	никотинамиддинуклеотид
НАДФ	—	никотинамиддинуклеотидфосфат
НВК	—	наружные волосковые клетки
НПДК	—	национальная программа доноров костного мозга
ОНФ	—	опухольнекротизирующий фактор
ОПСС	—	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	—	объем циркулирующей крови
ОЦП	—	объем циркулирующей плазмы
ОЦЭ	—	объем циркулирующих эритроцитов
ПГЕ2	—	простагландин Е2
РААС	—	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
иРНК	—	информационная рибонуклеиновая кислота
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
рРНК	—	рибосомальная рибонуклеиновая кислота
РОФО	—	реакции острой фазы ответа
СВ	—	сердечный выброс
СКК	—	стволовая кроветворная клетка
СО	—	систолический объем
СОЭ	—	скорость оседания эритроцитов
СПИД	—	синдром приобретенного иммунодефицита
СФ	—	стальной фактор
C-kit	—	рецептор стального фактора на мембране стволовой кроветворной клетки
ТАФ	—	тромбоцит-активирующий фактор
ТК	—	тучные клетки
ТРФ-β	—	трансформирующий рост фактор β
ТТГ	—	тиреотропный гормон
ТН	—	Т-хелперы
ТЭА	—	транскраниальная электроанальгезия
УМФ	—	усиливающий моноцитоз фактор
УО	—	ударный объем
ФБ	—	фибробласт
Фн	—	фосфат неорганический
ФСГ	—	фолликулостимулирующий гормон
ХМЛ	—	хронический миелолейкоз
ХПН	—	хроническая почечная недостаточность
ЦСВ	—	центральное серое вещество

ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЭКГ	— электрокардиография
ЭРВД	— эффективность работы аппарата внешнего дыхания
ЭС	— электростимуляция
ЭЦМ	— экстрацеллюлярный матрикс
АС	— аденилатциклаза
В-лимфоциты	— бурса-зависимые лимфоциты
CD	— маркеры Т-лимфоцитов
CR	— рецепторы для комплемента
D	— диоптрия
FcR	— рецепторы для иммуноглобулинов
HLA	— Human Leucocyte Antigens-система
L-ДОФА	— предшественник дофамина
$PaCO_2$	— напряжение углекислого газа в артериальной крови
PaO_2	— напряжение кислорода в артериальной крови
PCO_2	— парциальное давление углекислого газа в газовой смеси
PO_2	— парциальное давление кислорода в газовой смеси
TCR	— Т-клеточный рецептор
Т-лимфоциты	— тимус-зависимые лимфоциты

Предисловие ...

Глава 1. Внутр
компе
1.1. Механизм
1.2. Механизм
1.3. Стадии ко

Глава 2. Меха
нервн
2.1. Морфофу
нарушени
2.2. Общие за
функций
2.3. Общие зак
процессов
2.4. Особенно
функций
2.5. Процессы
нервной с

Глава 3. Меха
и их к
3.1. Двигатель
3.2. Нарушени
3.3. Формиро
3.4. Компенса
поражени
3.5. Молекуля
двигатель

Глава 4. Компе
сенсор
4.1. Клинико-
нарушени
4.2. Зрительная
4.3. Слуховая с
4.4. Вестибуля
4.5. Сомато-ви
4.6. Обоняние
4.7. Вкус .....

Глава 5. Компе
5.1. Механизм
эндокрин
5.2. Эндокрин
функций

Оглавление

Предисловие **3**

Глава 1. Внутрисистемные и межсистемные механизмы компенсации нарушенных функций **5**

1.1. Механизмы внутриклеточных процессов компенсации 9
1.2. Механизмы компенсации на уровне: ткань, орган, система 20
1.3. Стадии компенсаторного процесса 42

Глава 2. Механизмы компенсации нарушенных функций нервной системы **53**

2.1. Морфофункциональные основы компенсации нарушений в нервной системе 54
2.2. Общие закономерности развития нарушений функций нервной системы 59
2.3. Общие закономерности развития компенсаторных процессов в нервной системе 61
2.4. Особенности компенсаторных процессов при нарушениях функций спинного мозга 65
2.5. Процессы компенсации нарушений функций вегетативной нервной системы 66

Глава 3. Механизмы двигательных нарушений и их компенсации **69**

3.1. Двигательная система человека и уровни ее регуляции 69
3.2. Нарушения двигательных функций 71
3.3. Формирование нейромоторных нарушений 77
3.4. Компенсаторные механизмы при различных уровнях поражения системы движения 80
3.5. Молекулярно-клеточные корреляты центральных двигательных нарушений и процессов их компенсации 86

Глава 4. Компенсаторно-приспособительные реакции сенсорных систем **91**

4.1. Клинико-физиологические проявления нарушений сенсорных функций 91
4.2. Зрительная система 92
4.3. Слуховая система 101
4.4. Вестибулярная система 109
4.5. Сомато-висцеральная система 113
4.6. Обоняние 116
4.7. Вкус 119

Глава 5. Компенсаторные реакции эндокринной системы **121**

5.1. Механизмы компенсации нарушений функций эндокринных желез 121
5.2. Эндокринные механизмы компенсации нарушенных функций других физиологических систем 142

Глава 6. Компенсаторные реакции системы крови 154
6.1. Специфические реакции крови на раздражитель 154
6.2. Физиологические неспецифические реакции системы крови 177
6.3. Физиологические основы нарушения эритропоэза, миелопоэза, лимфопоэза и тромбоцитопоэза 180
6.4. Физиологические основы применения гемопоэтических гормонов (цитокинов) 190
6.5. Физиологические основы пересадки костного мозга 193
Глава 7. Иммунная система и компенсация нарушенныхфункций 200
7.1. Структура и функции иммунной системы 200
7.2. Нарушения функций иммуной системы и возможности их компенсации 211
7.3. Участие иммунной системы в нарушении функций и формировании компенсаторных реакций других физиологических систем 221
Глава 8. Механизмы компенсации нарушенных функций системы кровообращения 230
8.1. Сердечная недостаточность и ее компенсация 230
8.2. Сосудистая недостаточность и ее компенсация 248
8.3. Компенсаторные реакции при трансфузии крови 258
Глава 9. Нарушения функций дыхания и механизмы их компенсации 260
9.1. Нарушения легочной вентиляции и ее компенсация 260
9.2. Нарушения газообмена в легких 276
9.3. Нарушения перфузии легких и механизмы их компенсации 278
9.4. Нарушения регуляции дыхания и механизмы их компенсации 282
9.5. Диспноэ и патологические типы дыхания 284
9.6. Компенсаторные реакции при гипоксии, гиперкапнии и гипероксии 287
Глава 10. Механизмы компенсации нарушенных функций системы пищеварения 291
10.1. Нарушения функций пищевода и механизмы их компенсации 293
10.2. Нарушения функций желудка и механизмы их компенсации 295
10.3. Нарушения функций тонкой кишки и механизмы их компенсации 298
10.4. Нарушения функций толстой кишки и механизмы их компенсации 301
10.5. Нарушения функций желчевыводящих путей и их компенсация 303
10.6. Нарушения внешнесекреторной функции печени и механизмы их компенсации 305
10.7. Нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы и механизмы их компенсации 307
Глава 11. Нарушения водно-солевого обмена, кислотно-основного состояния и функций почек. Механизмы компенсации 311
11.1. Баланс воды и электролитов. Осмотический гомеостазис 311
11.2. Компенсаторные механизмы при водном дисбалансе 313

11.3. Компенсаторные механизмы при электролитном дисбалансе 319
11.4. Компенсаторные реакции при дисбалансе Н-ионов и анионов 331
11.5. Компенсаторные реакции при почечной недостаточности 338
11.6. Компенсаторные реакции при избирательном нарушении функций почечных канальцев (тубулопатии) 348
11.7. Компенсация функций единственной почки 353
11.8. Компенсация функций путем трансплантации почки 354
11.9. Искусственные способы компенсации нарушенных функций почки 355

Глава 12. Физиологические системы детоксикации 358
12.1. Токсические вещества, образующиеся в организме 358
12.2. Уровни и механизмы детоксикации 364
12.3. Физиологические основы детоксикационной терапии 373

Глава 13. Боль 375
13.1. Рецепторы и проводники болевой чувствительности 375
13.2. Нейрональные механизмы боли 376
13.3. Нейрохимические механизмы боли 385
13.4. Изменения вегетативных функций при боли 387
13.5. Психофизиологические механизмы боли 391
13.6. Хроническая боль 392
13.7. Принципы обезболивания 394

Глава 14. Компенсация нарушенных физиологических функций методами традиционной медицины 402
14.1. Концепции древней восточной медицины. Краткий очерк 403
14.2. Физиологические механизмы, лежащие в основе действия акупунктуры и прижигания (чжень-цзютерапия) 412
14.3. Мануальная терапия 422

Глава 15. Изменения физиологических функций при гипокинезии человека в условиях постельного режима 428
15.1. Изменения энергетического и газового обмена 428
15.2. Влияние гипокинезии на функции опорно-двигательного аппарата 431
15.3. Влияние длительного постельного режима на функции сердечно-сосудистой системы 436
15.4. Влияние длительной гипокинезии на функции ЦНС 447
15.5. Общие принципы снижения отрицательных последствий гипокинезии 449

Content

Introduction 3

Chapter 1. Intrasystem and intersystem mechanisms of compensation of damaged functions 5

1.1. Mechanisms of intracellular processes of compensation 9
1.2. Mechanisms of compensation: tissue, organ, system 20
1.3. Stages of compensatory process 42

Chapter 2. Compensatory mechanisms of damaged functions of the nervous system 53

2.1. Morphofunctional principles for compensation of disorders in the nervous system 54
2.2. General mechanisms of functional disorders development of the nervous system 59
2.3. General mechanisms of compensatory processes development in the nervous system 61
2.4. Peculiarities of compensatory processes in functional disorders of the spinal cord 65
2.5. Compensatory processes of autonomic nervous system functional disorders 66

Chapter 3. Mechanisms of motor disorders and their compensations 69

3.1. The human motor system and levels of its regulation 69
3.2. Disorders of the motor functions 71
3.3. Development of neuromotor disorders 77
3.4. Compensatory mechanisms at the different affection levels of the motor system 80
3.5. Molecular and cellular correlates of the central motor disorders and processes of their compensation 86

Chapter 4. Compensatory and adaptational reactions of sensory systems 91

4.1. Clinical and physiological manifestations of sensory functions disorders 91
4.2. Visual system 92
4.3. Auditory system 101
4.4. Vestibular system 109
4.5. Somato-visceral system 113
4.6. Olfactory system 116
4.7. Taste 119

Chapter 5. Compensatory reactions of the endocrine system 121

5.1. Compensatory mechanisms of functional disorders of endocrineglands 121
5.2. The endocrine compensatory mechanisms of damaged functions of other physiological systems 142

Chapter 6. Comp
6.1. Specific bloc
6.2. Physiologica
6.3. Physiologica lymphopoies
6.4. Physiologica application
6.5. Physiologica

Chapter 7. Immu comp
7.1. Structure an
7.2. Disorders of compensatio
7.3. Immune sys of compensa

Chapter 8. Comp dama
8.1. Heart insuff
8.2. Vascular ins
8.3. Compensato

Chapter 9. Diso the r
9.1. Desorders o
9.2. Disorders of
9.3. Disorders of of their com
9.4. Disorders of of their com
9.5. Dyspnoe an
9.6. Compensato

Chapter 10. Con func
10.1. Disorders o compensati
10.2. Disorders o compensati
10.3. Disorders o of their con
10.4. Disorders o of their con
10.5. Disorders o compensati
10.6. Disorders o and mecha
10.7. Disorders o of their con

Chapter 11. Dis and
11.1. Water and
11.2. Compensat

Chapter 6. Compensatory reaction of the blood system 154
6.1. Specific blood reactions for stimulus 154
6.2. Physiological non-specific reactions of the blood system 177
6.3. Physiological principles of erythropoiesis, myelopoiesis, lymphopoiesis and thrombocytopoesis disorders 180
6.4. Physiological principles of hemopoetic hormones (cytokines) application 190
6.5. Physiological principles of bone marrow transplantation 193

Chapter 7. Immune system and damaged function compensation 200
7.1. Structure and functions of the immune system 200
7.2. Disorders of the immune system functions and ways of their compensation 211
7.3. Immune system participation in disorder of functions and formation of compensatory reactions of other physiological systems 221

Chapter 8. Compensatory mechanisms of the circulation system damaged functions 230
8.1. Heart insufficiency and its compensation 230
8.2. Vascular insufficiency and its compensation 248
8.3. Compensatory reactions at blood transfusion 258

Chapter 9. Disorder and comptnsatory mechanisms of the respiratory system functions 260
9.1. Desorders of pulmonary ventilation and their compensation 260
9.2. Disorders of gas exchange in lungs 276
9.3. Disorders of perfusion in lungs and mechanisms of their compensation 278
9.4. Disorders of respiration regulation and mechanisms of their compensation 282
9.5. Dyspnoe and pathology of respiration 284
9.6. Compensatory reactions at hypoxia, hypercapnia and hyperoxia 287

Chapter 10. Compensatory mechanisms of damaged functions of the digestive system 291
10.1. Disorders of esophagus functions and mechanisms of their compensation 293
10.2. Disorders of stomach functions and mechanisms of their compensation 295
10.3. Disorders of small intestine functions and mechanisms of their compensation 298
10.4. Disorders of large intestine functions and mechanisms of their compensation 301
10.5. Disorders of functions of bile excretory ways and their compensation 303
10.6. Disorders of extrasecretory function of liver and mechanism of their compensation 305
10.7. Disorders of extrasecretory pancreas function and mechanisms of their compensation 307

Chapter 11. Disorders of water-salt exchange, acid-alkali state and kidney functions. Compensatory mechanisms ... 311
11.1. Water and electrolytes balance. Osmotic homeostasis 311
11.2. Compensatory mechanisms at water balance 313

11.3. Compensatory mechanisms at electrolyte balance 319
11.4. Compensatory reactions at disbalance of H-ions and anions 331
11.5. Compensatory reactions at kidney insufficiency 338
11.6. Compensatory reactions at selective disorder of kidney ducts function(tubulopathy) 348
11.7. Compensation of the single kidney functions 353
11.8. Compensation of functions by kidney transplantation 354
11.9. Artificial ways of compensation of damaged of kidney functions 355

Chapter 12. Physiological systems of detoxication 358
12.1. Toxicants forming in organism 358
12.2. Levels and mechanisms of detoxications 364
12.3. Physiological principles of detoxicational therapy 373

Chapter 13. Pain 375
13.1. Receptors and mediators of pain sensitivity 375
13.2. Neuronal mechanisms of pain 376
13.3. Neurochemical mechanisms of pain 385
13.4. Changes of autonomic functions pain effect 387
13.5. Psychophysiological mechanisms of pain 391
13.6. Chronic pain 392
13.7. Principles for anesthetization 394

Chapter 14. Compensation of the damaged physiological functions by methods of traditional medicine 402
14.1. Conception of the ancient oriental medicine 403
14.2. Physiological mechanisms making the basis for acupuncture and cauterization 412
14.3. Manual therapy 422

Chapter 15. Changes of physiological functions of man hypokinesia in conditions of bed regime 428
15.1. Changes of energetic and gas exchange 428
15.2. Hypokinesia effect on functions of bearing-motor apparatus 431
15.3. Hypokinesia effect on functions of cardio-vascular system 436
15.4. Effect of long-term hypokinesia of CNS functions 447
15.5. General principles of hypokinesia negative consequences decrease 449

Авторы учебника

Брин Вадим Борисо
экологии и б
Российской А
дународной а
профессор, з
ректор по на
мии (г. Влади

Вартанян Инна Ар
лабораторией
тута эволюци
(Санкт-Петер

Завьялов Александ
мии медицин
наук, доктор
федрой норм
та (г. Курск).

Зайцев Александр А
федра фарма
тета им. И. П

Захаров Юрий М
мии медицин
ведующий к
демии (г. Че

Игнатов Юрий Дм
медицинских
лы, доктор м
боте и заведу
дицинского у

Клименко Виктор
зиологически
ной медицин

Маляренко Юрий
дующий каф
сударственно

Масевич Цезарь
Санкт-Пете
(Санкт-Пете

Петрищев Николай
демии высш

.....319
ions.....331
.....338
.....348
.....353
.....354
functions 355
..... 358
.....358
.....364
.....373
..... 375
.....375
.....376
.....385
.....387
.....391
.....392
.....394
cal
cine 402
.....403
cture
.....412
.....422
n
..... 428
.....428
ratus.....431
em.....436
.....447
es decrease 449

Авторы учебника

Брин Вадим Борисович — действительный член Международной академии экологии и безопасности жизнедеятельности, член-корреспондент Российской Академии естественных наук, член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, доктор медицинских наук, профессор, заведующей кафедрой нормальной физиологии и проректор по научной работе Северо-Осетинской медицинской академии (г. Владикавказ).

Вартанян Инна Арамаисовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией сравнительной физиологии сенсорных систем Института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (Санкт-Петербург).

Завьялов Александр Васильевич — член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, академик Российской Академии естественных наук, доктор медицинских наук, профессор, ректор и заведующий кафедрой нормальной физиологии Курского медицинского университета (г. Курск).

Зайцев Александр Афанасьевич — доктор медицинских наук, профессор, кафедра фармакологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Захаров Юрий Михайлович — член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии Челябинской медицинской академии (г. Челябинск).

Игнатов Юрий Дмитриевич — член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, академик Международной академии высшей школы, доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебной работе и заведующий кафедрой фармакологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Клименко Виктор Матвеевич — доктор медицинских наук, заведующий Физиологическим отделом им. И. П. Павлова Института экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург).

Маляренко Юрий Ефимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии человека и животных Тамбовского государственного университета им. Г. Р. Державина (г. Тамбов).

Масевич Цезарь Генрихович — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия (Санкт-Петербург).

Петрищев Николай Николаевич — член-корреспондент Международной академии высшей школы, доктор медицинских наук, профессор, заве-

дующий кафедрой патологической физиологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Пятин Василий Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Самарского государственного медицинского университета (г. Самара).

Скоромец Александр Анисимович — член-корреспондент Российской Академии медицинских наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Сорокоумов Виктор Александрович — доктор медицинских наук, профессор, кафедра нервных болезней Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Тхоревский Виталий Иванович — действительный член Международной академии наук, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии Российской Государственной академии физической культуры (Москва).

Фрейдлин Ирина Соломоновна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом иммунологии Института экспериментальной медицины РАМН (Санкт-Петербург).

Якимовский Андрей Федорович — доктор биологических наук, кафедра нормальной физиологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург).

Под ре
ОС

Ответств

кт-Петербургско-
Санкт-Петербург).
профессор, заве-
кого государствен-

оссийской Акаде-
профессор, заве-
ргского медицин-
рбург).
наук, профессор,
едицинского уни-

ждународной ака-
заведующий ка-
кадемии физиче-

к, профессор, за-
иментальной меди-

аук, кафедра нор-
нского университ-

Учебное издание для вузов

Под редакцией академика РАМН Б. И. Ткаченко

ОСНОВЫ ФИЗИОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Том 3

Ответственный за выпуск — **Мастихина Л. Н.**